Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski
und der
Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. S. Weller

Das Verhalten des Kallikrein-Kininsystems sowie des inhibitorischen Systems bei Hüfttotalendoprothesenimplantation (HTP) und HTP-Wechsel

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
MARKUS FRIEDRICH
aus Rottweil

1987

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0126

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski
und der
Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. S. Weller

Das Verhalten des Kallikrein-Kininsystems sowie des inhibitorischen Systems bei Hüfttotalendoprothesenimplantation (HTP) und HTP-Wechsel

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
MARKUS FRIEDRICH
aus Rottweil

1987

Dekan: Professor Dr. J. Dichgans

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Heller

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Risler

für Sabine und Hannah

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINFÜHRUNG	
1.	Entwicklung und Probleme der Hüftgelenksprothetik	1
1.1	Geschichte der Alloarthroplastik des Hüftgelenks	1
1.2	Probleme und Komplikationen in der Hüftgelenks-chirurgie	2
2.	Das Kallikrein-Kininsystem	5
3.	Das Inhibitorische System	7
3.1	Alpha-1-Antitrypsin	10
3.2	Alpha-2-Makroglobulin	11
3.3	C_1-Inhibitor	11
4.	Magnesium	12
5.	Eisen	13
II.	MATERIAL UND METHODEN	
1.	Patienten	14
2.	Materialien	18
3.	Methoden	18
3.1	Klinische Methoden	18
3.1.1	Operationstechniken	18
3.1.2	Narkose	20
3.1.3	Nachbehandlung	21
3.1.4	Gewinnung und Aufbereitung der Plasmen	21
3.2	Labormethoden	22
3.2.1	Präkallikrein	22
3.2.2	Kallikrein	24
3.2.3	C_1-Inhibitor	25
3.2.4	Alpha-2-Makroglobulin	26
3.2.5	Alpha-1-Antitrypsin	27
3.2.6	Magnesium, Eisen	28
3.3	Statistische Methoden	29
III.	ERGEBNISSE	
1.	Statistische Verteilung der Originaldaten	30
2.	Kallikrein	31
3.	Präkallikrein	33
4.	C_1-Inhibitor	35

Seite

5. Alpha-2-Makroglobulin 37
6. Alpha-1-Antitrypsin 39
7. Magnesium 41
8. Eisen 43

IV. DISKUSSION

1. Präkallikrein, Kallikrein 45
1.1 Kallikrein 45
1.2 Präkallikrein 46
2. C_1-Inhibitor 46
3. Alpha-1-Antitrysin, alpha-2-Makroglobulin 47
3.1 Alpha-1-Antitrypsin 48
3.2 Alpha-2-Makroglobulin 49
4. Magnesium 50
5. Eisen 50
6. Therapeutische Konsequenzen 51

ZUSAMMENFASSUNG 53

TABELLEN - ANHANG 55

LITERATURVERZEICHNIS 64

Kapitel I: EINFÜHRUNG

1. Entwicklung und Probleme der Hüftgelenksprothetik

1.1 Geschichte der Alloarthroplastik des Hüftgelenks

Schon um die Jahrhundertwende beschäftigte man sich mit dem Problem des Hüftgelenksersatzes. So wurden z.B. von Leichen entnommene proximale Femurteile mit Erfolg transplantiert. Es folgte die Interpositionsarthroplastik, bei der ein durch sparsame Resektion der Gelenkflächen entstandener Defekt mit einem Faszienlappen gefüllt wurde. Mit der Stiftendoprothese der Gebrüder Judet (45) und der "mould arthroplasty", einer Hüftkopfkappe aus Vitallium, von Smith-Petersen (86) wurde 1946 bzw. 1948 der Grundstein für die Entwicklung von Prothesen aus nichtbiologischem Material gelegt. Wenig später entwickelten Moore (61) und Thompson (88) die erste Hüftkopfprothese aus Vitallium mit Verankerung in der Markhöhle des Femur. Ein Jahr später (1951) führte McKee (58) seine Metall-Metall-Prothese ein, deren Schaft und Pfanne aus einer Crom-Cobalt-Molybdän-Legierung gegossen war. Der Kopfdurchmesser dieser "McKee-Farrar"-Prothese betrug 49 mm. 1959 war es Charnley, der mit seiner "low friction arthroplasty" die Hüftgelenksorthopädie entscheidend weiterbrachte. Seine Prothese bestand aus einer hochdichten Polyäthylen-Pfanne, in der sich ein Metallkopf mit 22 mm Durchmesser drehte. Außer diesen, die Reibung im Gelenkspalt erheblich herabsetzenden Neuerungen, führte er auch erstmals die Verankerung der Prothesenteile mit Knochenzement aus Methylmethacrylat ein (11, 12, 10, 13, 9). Es folgten zahlreiche Verbesserungen des Materials und der Operationstechnik, dennoch wurde das Prinzip der "Charnley-Prothese" bis heute nicht verändert. Dieses Modell der Hüfttotalendoprothese setzte sich weltweit durch und wird heute jeden Tag ca. 1000 mal implantiert (33). Die erheblichen toxischen Wirkungen des Methylmethacrylat auf den Kreislauf, thermische Schäden durch die bei der Polymerisation entstehende Wärme, wie auch technische Probleme bei der Zementapplikation veranlaßten Sivash, Judet, Mittelmeier, Morseler und Mathys schon ab 1967 zu Versuchen mit zementfreier Verankerung. So entwickelte Mittelmeier 1974 seine sog. Tragrip-

pen-Totalendoprothese, eine einschraubbare Pfanne aus Aluminiumoxyd-Keramik, der ein aufgesteckter Kopf, ebenfalls aus Keramik entgegensteht. Der Schaft aus Metall ist zur besseren Verankerung mit einem Rippenrelief versehen. Schließlich ist noch die "Porometall-Prothese" von Judet zu erwähnen, die zur Vergrößerung der Kontaktfläche eine poröse Oberfläche hat (94).

1.2 Probleme und Komplikationen in der Hüftgelenkschirurgie

Die zentralen Ziele bei der prothetischen Versorgung von Gelenken sind, die mechanische Belastbarkeit der Komponenten bei maximaler Funktionalität und Gewebsverträglichkeit zu optimieren und die Lockerung der Prothese zu verhindern. Die stetige Weiterentwicklung vorhandener und die Einführung neuer Materialien haben das Augenmerk immer mehr auf das Problem der Implantatlockerung gelenkt. So zwingt nach einer Statistik von GRISS et al. (35) die Diagnose der Lockerung in 63 % der Fälle gegenüber nur 18 % (n = 665) Materialfehlern zur Austauschoperation (s. Tab. 2). Diese Studie umfaßt über 36.000 Patienten, die mit einer Hüftendoprothese nach Charnley (s.o.) versorgt wurden über einen Zeitraum von 10 Jahren. Nach WITT und HACKENBROCH (93) steigt die Lockerungsrate proportional zur Verweildauer der Prothese an und erreicht nach 8 Jahren 8 %. Zählt man den Anteil der Lockerungen durch Infektion des Kunstgelenks von 2,5 % (93) und die Rate der Operations- und Materialfehler von ca. 2 % hinzu, so erhält man nach 8 Jahren eine Reoperationsrate von 12,5 %. Angesichts ca. 50.000 Erstimplantationen pro Jahr in der BRD (44) wird das Interesse zahlreicher nicht-orthopädischer Disziplinen der Medizin an Hüftgelenksoperationen verständlich, zumal diese Eingriffe mit großem Blutverlust und einer hohen Komplikationsrate belastet sind. Sowohl Blutverlust, als auch Komplikationsrate sind bei der Austauschoperation unverhältnismäßig höher als bei der Erstimplantation (36).

Komplikationsrate	intraoperativ	postoperativ
HTP	10 %	17 %
HTP-Wechsel	18 %	23 %

Tabelle 1: Intraoperative und postoperative Komplikationsrate bei Hüfttotalendoprothese (HTP) und HTP-Wechsel
n = 2576 (36)

Bei den lokalen, intraoperativen Komplikationen sind operationstechnische Probleme wie Pfannenbodendurchbruch, Femurperforationen und Gefäß-Nervenverletzungen am häufigsten. Angesichts der anatomischen Verhältnisse (s. Abb. 1) im Operationsgebiet ist dies verständlich.

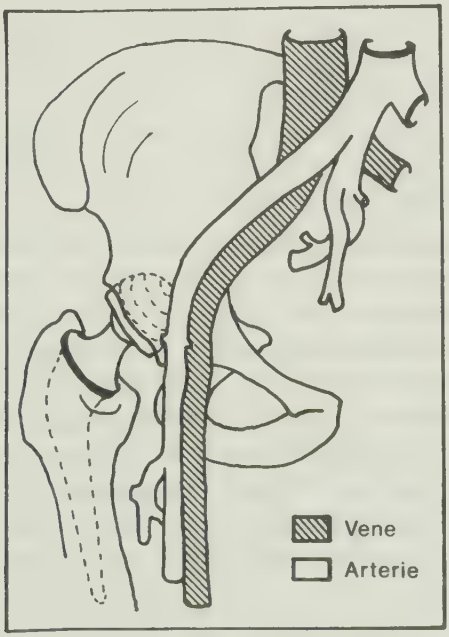

Abbildung 1: Topographische Beziehung der großen Beckengefäße zum Operationsgebiet bei HTP

Systemische Komplikationen wie Blutdruckabfälle, Herzrhythmusstörungen und Sauerstoffmangelsituationen sind ebenfalls nicht selten. Solche Kreislaufalterationen werden neben dem Blutverlust und der Narkose zu einem nicht geringen Anteil dem Knochenzement angelastet. So stellte FRANKE et al. (27) ein Absinken des art. Mitteldrucks um 13 % drei Minuten nach der Zementinsertion fest. Bis zur Erholung ca. 15 Minuten nach Insertion war der Druck im pulmonalen Kreislauf sogar um 34 % gesunken. Andere Autoren berichten von Blutdrucksenkungen um durchschnittlich 20 mm Hg (63). Für die Entstehung dieser Kreislaufstörungen wird die toxische Wirkung von Methylmethacrylat-Monomeren, die bei der Polymerisation des Zements in den Kreislauf gelangen, verantwortlich gemacht (27). Zudem wurden Wärmeschäden der angrenzenden Gewebe durch die beim Abbinden entstehende Reaktionswärme beobachtet. Der Zement erreicht hierbei Kerntemperaturen von bis zu 120° C (23). An erster Stelle der postoperativen Frühkomplikationen liegt nach GSCHWEND et al. das lokale Wundhämatom (36). Andere Autoren stellen die Thrombophlebitis voran (87). Unbestritten eine der häufigsten postoperativen Komplikationen ist jedoch die Thrombose der vena iliaca externa, bzw. der vena femoralis. Weiterhin kommen Wundheilungsstörungen und tiefe Infektionen vor.

Die im Vergleich zu anderen Operationen unverhältnismäßig hohe Inzidenz der Thrombose sowie in Einzelfällen beobachtete dramatische Gerinnungsstörungen wie disseminierte intravasale Gerinnung, Verbrauchskoagulopathie und akute Verschlüsse der arteria iliaca externa (85) nach Wechseloperationen legen den Verdacht nahe, daß die Homöostase des Gerinnungssystems und korrespondierender Systeme durch den Eingriff empfindlich gestört wird. In vorliegender Arbeit wird das Verhalten zweier wichtiger Systeme, des Kallikrein-Kinin-Systems und des inhibitorischen Systems während der Austauschoperation im Vergleich zur Erstimplantation untersucht.

Lockerung:	- aseptisch	52,1 %
	- septisch	11,1 %
Technische Fehler:	- Schaftbruch	13,2 %
	- Pfannenbruch	1,3 %
	- Zementbruch	2,6 %
	- Implantat. Fehler	2,6 %
	- Luxation	2,8 %
Biologische Fehlreaktionen:		5,2 %
Wundheilungsstörungen:		6,1 %

Tabelle 2: Ursachen der Reoperation nach GRISS et al.
n = 665 (35)

2. **Das Kallikrein-Kininsystem** (Abb. 2 und 3)

Mit der Entdeckung des Kallikrein im Harn 1925 (50) und seiner späteren Isolierung aus Pankreasextrakten (28) war man auf einen Faktor gestoßen, der durch seine Verknüpfung mit homoralen Systemen große Bedeutung für die Regelung der Homöostase hat. Die Protease Kallikrein ist in der Lage, die Kininogene in Kinine umzuwandeln, die ihrerseits eine Vielzahl von pharmakologischen Wirkungen besitzen. So bewirken die Kinine eine Senkung des Blutdrucks, indem sie den Gefäßwandtonus vor allem der Venolen herabsetzen. Die Permeabilität der Gefäße sowie deren Leukozytendurchgängigkeit werden unter der Wirkung der Kinine erhöht. Die Kinine haben antiadrenerge Wirkung, indem sie Catecholamine aus ihren Rezeptoren verdrängen (38). Durch die kininvermittelte Freisetzung von Prostaglandinen wird das Spektrum der Kallikreinwirkung noch breiter. So nimmt das Kallikrein-Kininsystem Einfluß auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel, die Schmerzerzeugung und das Complementsystem (18, 59).

Die Aktivierung des Kallikrein aus seiner inaktiven Vorstufe Präkallikrein (Fletcher-Faktor) erfolgt durch den aktivierten Faktor XII (Hageman-Faktor) des Gerinnungssystems. Dieser wird durch den Kontakt mit Oberflächen, aber auch durch Kallikrein in seine aktive Form (F. XII a) überführt. Das Kallikrein ist also in der

Lage, die Gerinnung, durch die es selbst aktiviert wurde, über die Kaskade des intrinsic Systems in Gang zu halten. Gleichzeitig beeinflußt das Kallikrein, ebenfalls über F. XII a, die Fibrinolyse.

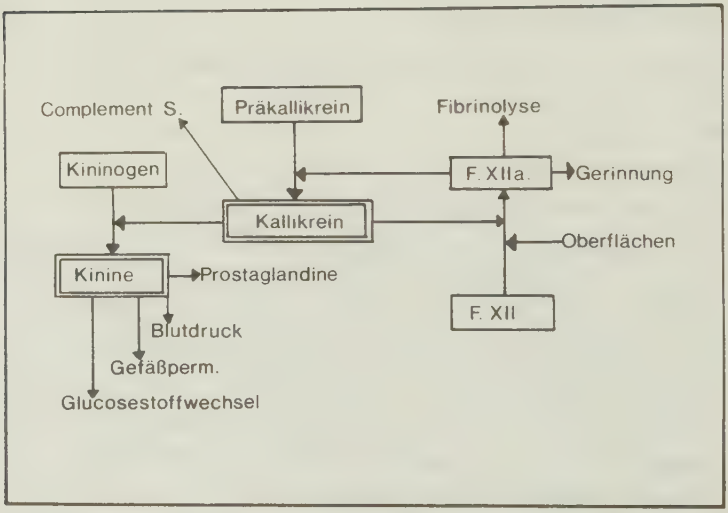

Abbildung 2: Übersicht über die Funktionen des Plasmakallikrein

Angesichts dieser Vielzahl von Funktionen ist verständlich, daß mit der Bestimmung des Plasmakallikreins die Diagnosestellung und die Beurteilung der Prognose von Schockzuständen, akuten Gerinnungsstörungen wie Verbrauchskoagulopathie und disseminierte intravasale Gerinnung sowie septischen Krankheitsbildern erheblich erleichtert werden kann (66, 95).

Im Zusammenhang mit Hüftgelenksoperationen wird die Untersuchung des Plasmakallikrein dadurch interessant, daß die zentrale Position dieses Enzyms in Bezug auf Gerinnung, Fibrinolyse, Blutdruck-

regulation und Complementaktivierung den Schlüssel zu einigen der häufigsten Komplikationen in der Hüftgelenkschirurgie (s.l.2) darstellen könnte. Das Präkallikrein (Fletcher Faktor) wurde in die Untersuchung miteinbezogen, um einen Anhalt für die Kapazität und Regenerationsfähigkeit des Kallikrein-Kinin-Systems zu erhalten.

3. Das Inhibitorische System (Abb. 3)

Im Organismus werden unzählige biochemische Reaktionen von verschiedenen Endopeptidasen (Proteasen) katalysiert. Insbesondere im Rahmen des Stoffwechsels, der Gerinnung und Fibrinolyse, entzündlicher Reaktionen und des Abbaus exogener Proteine sind hohe Aktivitäten mehr oder minder spezifischer Proteasen zu finden. Selbstverständlich muß die katalytische Wirkung dieser Enzyme gesteuert, d.h. limitiert werden. 1894 waren es FERMI & PERNOSSI (24), die erstmals auf Proteinase-Hemmer im menschlichen Plasma stießen. Bis heute konnten 9 verschiedene Inhibitoren definiert werden, die mit annähernd 10 % des Gesamteiweiß im Plasma die drittgrößte Fraktion der funktionellen Proteine ausmachen (90). Intensive Forschung brachte die Substratspezifität, das Molekulargewicht und die Struktur der meisten Inhibitoren zu Tage (s. Tabelle 3). Es handelt sich um einkettige Glycoproteine, die ihr Zielprotein durch die Bildung eines stabilen Komplexes inaktivieren (54). Die meist irreversible Bindung erfolgt unterschiedlich schnell, so daß sich bei Kenntnis der Halbwertsbindungszeit (s. Tabelle 3), der Substratspezifität und eventueller Ausfallskrankheiten eine gute Aussage über die physiologische Funktion des jeweiligen Inhibitors machen läßt. Die Entsorgung der Protease-Inhibitor Komplexe übernimmt das retikuloendotheliale System (RES), das sie phagozytiert und nach dem Abbau als Aminosäuren dem Stoffwechsel wieder zuführt (67).

Inhibitor	α_1-AT	α_2-M	C_1-I	AT III	α_2-AP	α_1-AC
Molekulargew.	53000	725000	100000	58000	70000	63000
Konz. (mg/dl)	15	250	17	29	6	25
Halbwertsbindungszeit der Inhibitoren mit Proteinasen (ms)						
Elastase	0,61	7,2	-	-	-	-
Cateps.G	102	93	-	-	-	5
Trypsin	3600	19	-	+	617	-
Chymotrypsin	8	27	-	-	11100	27000
Kallikrein	+	6125	8333	+	+	-
Thrombin	830000	500000	?	847	-	-
Plasmin	210000	+	+	+	29	-
Cl r	-	-	200000	-	-	-
Cl s	-	-	47000	-	-	-
Faktor Xa	170000	350000	?	230000	+	-

Tabelle 3: Molekulargewicht, plasmatische Konzentration und Halbwertsbindungszeiten der Inhibitoren alpha-1-Antitrypsin (α_1-AT), alpha-2-Makroglobulin (α_2-M), C_1-Inhibitor (C_1-I), Antithrombin III (AT III), alpha-2-Antiplasmin (α_2-AP) und alpha-1-Antichymotrypsin (α_1-AC) nach TRAVIS & SALVESEN (90)

- = keine Interaktion

+ = Hemmung, keine kinetischen Daten

? = keine Werte verfügbar

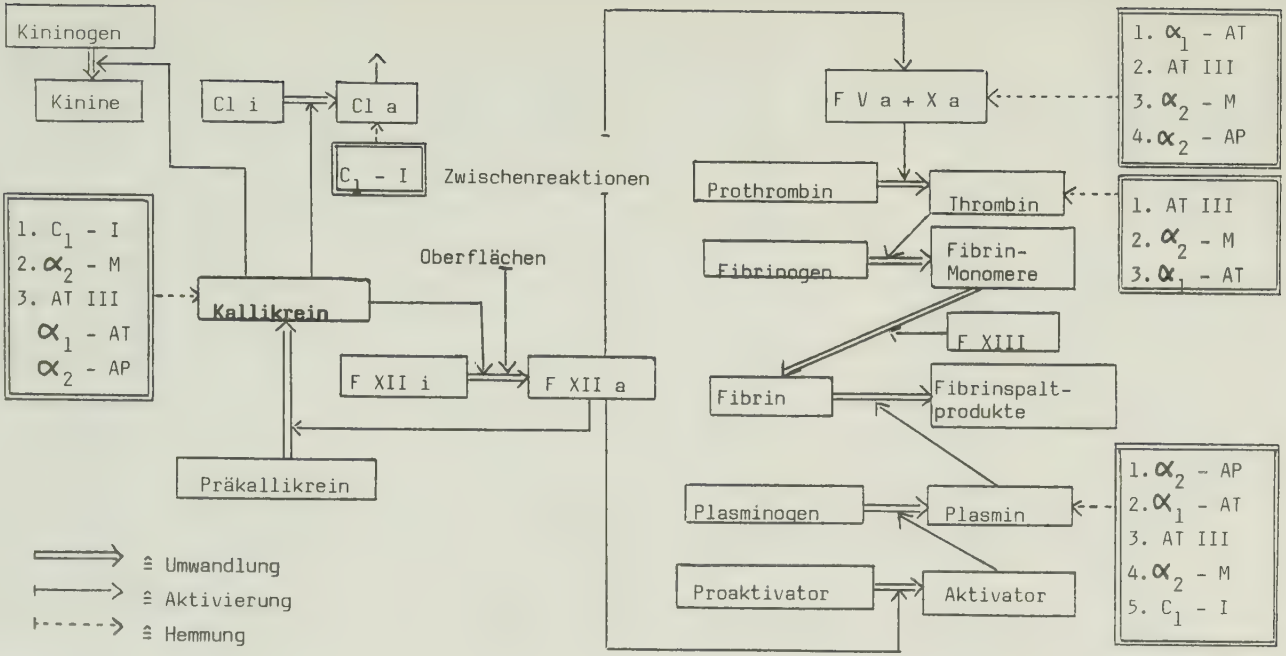

Abb. 3: Übersicht über den Zusammenhang des Kallikrein-Kininsystems mit der Gerinnung, Fibrinolyse und dem Complementsystem unter Einbeziehung des inhibitorischen Systems. Die Inhibitoren alpha-2-Makroglobulin (α_2 - M), alpha-1-Antitrypsin (α_1 - AT), C_1-Inhibitor (C_1 - I), Antithrombin III (AT III) und alpha-2-Antiplasmin (α_2 - AP) in der Reihenfolge ihrer Affinität zur jeweiligen Proteinase.

Besondere Bedeutung erlangt das inhibitorische System, wenn der Organismus in Ausnahmesituationen wie nach großen Traumen (z.B. Operationen), Infektionen, chronisch entzündlichen Erkrankungen sowie Krebsleiden mit Proteasen endogener oder exogener Herkunft förmlich überschwemmt wird (3, 15, 17, 92, 49). Hierbei kommt es zum spezifischen Verbrauch der entsprechenden Inhibitoren und zu einer überlastungsbedingten Funktionsminderung des RES (22).

Die vorliegende Arbeit soll durch die Untersuchung dreier wichtiger Inhibitoren (alpha-1-Antitrypsin, alpha-2-Makroglobulin, C_1-Inhibitor) mehr Klarheit in die pathophysiologischen Vorgänge während großer Eingriffe am Hüftgelenk bringen.

3.1 Alpha-1-Antitrypsin

Alpha-1-Antitrypsin ist ein Glycoprotein mit einem Molekulasgewicht von 53000 (78, 16). Es kommt im menschlichen Plasma in einer Konzentration von 15 mg/dl vor (55). Aufgrund seines überaus breiten Substratspektrums (s. Tabelle) wurde es von TRAVES & SALVESEN (90) auch alpha-1-Proteinaseninhibitor genannt. Die größte Affinität hat alpha-1-Antitrypsin (alpha-1-AT) zu der von neutrophilen Granulozyten sezernierten Elastase, deren Kontrolle deshalb auch als primäre biologische Funktion des alpha-1-AT angesehen wird (55, 60, 5). Für diese Ansicht spricht auch, daß es bei der alpha-1-AT Mangelkrankheit zur Ausbildung eines Lungenemphysems kommt, dessen Ursache die hydrolysierende Wirkung der Elastase auf des Lungenelastin ist (54). Aus der Sicht der Alloarthroplastik ist in diesem Zusammenhang besonders interessant, daß die leukozytäre Elastase durch die Phagozytosetätigkeit der Granulozyten im Operationsgebiet und den vermehrten Zelltod während einer Operation signifikant erhöht ist (22). Auch während der "frustranen Phagozytose", wie sie an unnatürlichen Oberflächen (z.B. Knochenzement) stattfindet, wird Elastase frei (22). So liegt die Vermutung nahe, daß das Verhalten der alpha-1-AT-Aktivität während hüftorthopädischer Eingriffe ein guter Marker für die damit verbundene Leukozytenaktivität ist. Zudem hat alpha-1-AT eine Kontrollfunktion über die Faktoren Xa und XIa (größere Affinität als Antithrombin III) und das Kallikrein.

3.2 Alpha-2-Makroglobulin

Alpha-2-Makroglobulin (alpha-2-M) stellt mit einem Molekulargewicht von 725.000 und einer Plasmakonzentration von 250 mg/dl die stärkste Fraktion unter den Inhibitoren (81, 25, 21). Auch hinsichtlich seiner biologischen Funktion scheint dem alpha-2-M eine Sonderstellung zuzukommen. So ist es in der Lage, die Substratspezifität gebundener Proteasen dadurch zu verändern, daß nur noch niedrigmolekulare Substrate durch die "Maschen" des alpha-2-M-Moleküls zum aktiven Zentrum der Protease gelangen, hochmolekulare aber nicht mehr hydrolysiert werden können (82). Außerdem wurde ein Proteasen-Transfer von anderen Inhibitoren auf alpha-2-M erforscht (90). Der Sinn dieses Mechanismuses wird verständlich, wenn man die Halbwertszeiten der Elimination von Inhibitor-Protease-Komplexen durch das RES in die Betrachtung mit einbezieht. So wird alpha-2-M im Vergleich zu anderen Inhibitoren wesentlich schneller eliminiert (Eliminationshalbwertszeit alpha-2-M: 10 - 12 Minuten; alpha-1-AT: 60 - 90 Minuten (68 - 77)). Die physiologische Funktion scheint also, neben der Kontrolle von Kallikrein, eine Art Puffer- und Entsorgungsinstanz für andere, spezifischere Inhibitoren zu sein. Die Entdeckung von alpha-2-M-Rezeptoren an RES-Zellen und die Fähigkeit des Inhibitors, auch exogene Proteasen aller Klassen zu binden, haben das alpha-2-M in den Zusammenhang mit dem Immunsystem gerückt (4). Alpha-2-M erscheint also dank seiner Reservefunktionen am ehesten dazu geeignet, die Gesamtsituation des inhibitorischen Systems anzuzeigen.

3.3 C_1-Inhibitor

Der mit einem Molekulargewicht zwischen 96.000 und 104.000 und einer Konzentration von 17 mg/dl im Plasma vorkommende Inhibitor hat unter den bisher beschriebenen das engste Wirkungsspektrum. Als Hemmer des ersten Schrittes der Compelmentaktivierungskaskade, der C_1-Esteraseaktivität, wurde er entdeckt (80, 57). Später fand man die Hemmwirkung auf das Plasmakallikrein (39), dessen Kontrolle er sich mit dem höherkonzentrierten alpha-2-M teilt (34, 57, 83, 31). Außerdem ist der C_1-Inhibitor in der Lage, über die Inaktivierung von Plasmin auf die Fibrinolyse Einfluß zu neh-

men. Für die vorliegende Untersuchung ist er deshalb interessant, weil seine Betrachtung zusammen mit der Beobachtung des Kallikrein einen Hinweis auf das Verhalten antagonisierender Systeme geben könnte. Die hohe Spezifität des C_1-Inhibitors könnte hierbei hilfreich sein.

4. Magnesium

Magnesium liegt im Serum in einer Konzentration von 1,6 - 2,2 mg/dl vor, der Hauptanteil (50 - 70 %) des Gesamtkörpermagnesiums ist jedoch im Knochengewebe fixiert (7). Intrazellulär ist Magnesium gegenüber dem Serum mehr als zehnfach, im Erythrozyten jedoch nur ca. zweifach, konzentriert.

Das Element Magnesium hat durch seine Beteiligung an der DNS- und RNS-Synthese, der Proteinsynthese, allen ATP-abhängigen Reaktionen und der Aktivierung einer Vielzahl von Enzymen ein ausgesprchen breites Funktionsspektrum. Zudem ist Magnesium für die Erhaltung der Membranfunktionen, die Steuerung der Muskelkontraktion und nicht zuletzt für den Knochenstoffwechsel essentiell. So ist leicht verständlich, daß der Serumspiegel des Magnesiums in sehr engen Grenzen konstant gehalten wird (51, 91, 89). Mangelzustände führen ab dem Unterschreiten einer kritischen Serumkonzentration zu aktiven Konvulsionen im Rahmen einer allgemeinen neuromuskulären Übererregbarkeit (7). Als Ursache für derartige Zustände kommen Resorptionsstörungen, Leber- und Nierenerkrankungen sowie endokrine Störungen in Frage. Auch im Zusammenhang mit größeren operativen Eingriffen werden Störungen des Magnesiumhaushaltes beobachtet (37).

Der Einfluß großer Operationen am Knochen ist weitgehend unerforscht, so daß die Einbeziehung des Magnesiums in vorliegende Untersuchung sinnvoll erscheint.

5. Eisen

Etwa 69 % des Gesamtkörpereisens ist an das erythrozytäre Hämoglobin gebunden, was wiederum über 99 % des Eisens im Vollblut bedeutet (7). Dies verdeutlicht die Bedeutung großer Blutverluste für den Eisenhaushalt. Ein inadäquate Transfusionstherapie kann andererseits zur Überladung des Organismus mit Eisen führen. Eingriffe am Hüftgelenk, besonders die Implantatwechseloperationen sind erfahrungsgemäß mit erheblichen Blutverlusten verbunden (s. Kapitel II 1.), die entsprechend mit Blutkonserven therapiert werden müssen.

Die Messung des Eisens im Vollblut vor und nach Hüftgelenksoperationen soll neben der Erfassung des effektiven Blutverlustes Hinweise für die Dosierung bei der Vollblutsubstitution geben.

Kapitel II: MATERIAL UND METHODEN

1. Patienten

Es wurden zwei Gruppen von Patienten untersucht.

Gruppe I umfaßt 25 Patienten, denen eine Hüfttotalendoprothese (HTP) implantiert wurde. 13 der Patienten sind weiblich, 12 männlich. Das mittlere Alter dieser Gruppe betrug 67 (Extrema: 55, 81) Jahre. Der Eingriff dauerte im Mittel 73 (55,120) Minuten. Im Durchschnitt wurden 640 (0, 1000) ml Vollblut, 560 (500, 1000) ml wässrige Infusionslösungen (L5)* und 220 (0, 500) ml hochmolekulare Dextrane (Onkovertin 6 %)* während des Eingriffs infundiert. Bis 24 Stunden nach der Operation wurden noch durchschnittlich 280 (0, 1000) ml Vollblut transfundiert. Die Patienten 1 (B.L.), 7 (B.G.) und 18 (S.K.) hatten in ihrer Vorgeschichte eine Hepatitis durchgemacht, jedoch ergab die präoperative Diagnostik keinen Hinweis auf ein noch aktives Geschehen. Bei Patient 20 (Z.L.) war jedoch zum Zeitpunkt der Operation eine chronisch aggressive Hepatitis bekannt. Bei Patient 17 (K.B.) fand sich in der Vorgeschichte eine akute Pankreatitis. Keiner der Patienten nahm vor der Untersuchung die Gerinnung beeinflussende Medikamente ein (z.B. Kumarine).

* Hersteller: Firma Braun, Melsungen, BRD

Patienten Gruppe I - HTP

Nr.	Patient	Alter	Geschl.	Op.-Dauer (min)	Infusionstherapie (ml) Vollblut intraop.	Vollblut postop.	wässrig* intraop.	Dextran** intraop.
1	B.L.	57	w	80	500	500	500	500
2	H.C.	73	w	60	500	-	500	500
3	R.L.	79	w	65	500	1000	500	500
4	S.H.	55	m	65	500	500	500	500
5	H.M.	64	w	60	500	500	500	-
6	S.M.	74	w	70	500	500	500	-
7	B.G.	70	m	70	500	-	1000	-
8	H.R.	67	w	60	1000	-	500	500
9	R.J.	74	m	85	1000	1000	500	500
10	S.B.	57	m	80	500	500	500	500
11	S.L.	73	w	70	500	-	500	-
12	B.M.	62	m	65	-	-	500	500
13	K.A.	68	m	75	500	500	500	500
14	G.K.	58	m	90	500	-	500	500
15	G.W.	66	m	65	1000	-	500	-
16	D.R.	71	w	70	500	500	500	-
17	K.B.	81	w	70	1000	-	500	-
18	S.K.	68	m	85	500	-	500	-
19	H.R.	60	m	60	1000	-	500	-
20	Z.L.	57	w	55	500	500	1000	-
21	P.S.	66	w	65	500	500	500	-
22	A.L.	69	w	120	1000	500	500	500
23	H.K.	68	m	110	1000	-	500	500
24	O.H.	68	m	70	500	-	1000	-
25	E.J.	71	w	55	1000	-	500	-
Ø		67		73	640	280	560	220

Tabelle 4: Daten der Patienten mit Hüfttotalendoprothesen(HTP)-Implantation

* L5^{R}

** Onkovertin 6 %^{R}

In **Gruppe II** werden 15 Patienten zusammengefaßt, an denen ein teilweiser oder vollständiger Austausch der HTP vorgenommen wurde. Elf Patienten dieser Gruppe sind weiblichen, vier männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 66,5 (56, 79) Jahre. Der Zeitpunkt der Erstimplantation lag zwischen vier und 14 Jahre, im Mittel 8,13 Jahre zurück.

Der Eingriff dauerte im Mittel 200 (105, 300) Minuten. Intraoperativ wurden durchschnittlich 2400 (1500, 5000) ml Vollblut, 730 (500, 1000) ml wässrige Infusionslösung und 500 (0, 1000) ml Dextrane infundiert. In der Zeit bis 24 Stunden nach der Operation wurden durchschnittlich 760 (0, 2000) ml Vollblut nachtransfundiert. Bei Patient 12 (F.E.) ist eine zwei Jahre zurückliegende Hepatitis B bekannt, die zum Zeitpunkt der Operation jedoch ausgeheilt war. Patient 1 (G.L.) hatte eine Darmtuberkulose in seiner Vorgeschichte, bei Patient 4 (M.M.) ist eine primär chronische Polyarthritis sowie eine verstärkte Thromboseneigung bekannt. Die in dieser Gruppe vollständig durchgeführten Gerinnungstests (Quick, PTT) waren vor Beginn der Operation alle im Normalbereich. Auch in dieser Gruppe wurden vor dem Eingriff keine gerinnungsbeeinflußenden Medikamente eingenommen.

Ab dem Vorabend der Operation wurden jedoch die Patienten beider Gruppen einer "low dose" Heparintherapie mit 3 x 5000 IE Heparin pro Tag unterzogen. Diese Therapie wird jedoch in der vorliegenden Untersuchung nicht berücksichtigt, da mit den gängigen Methoden zur Heparinbestimmung keine Aktivitäten im Patientenplasma nachweisbar waren.

Patienten Gruppe II - HTP-Wechsel

Nr.	Patient	Alter	Geschlecht	1. Op. vor (Jahre)	Op.-technik*	Op.-dauer (min)	Infusionstherapie (ml) Vollblut intraop.	Vollblut postop.	wässrig intraop.	Dextran intraop.
1	G.L.	79	w	10	1	165	2500	500	500	500
2	B.M.	56	w	8	2	135	1500	-	500	500
3	B.H.	70	m	10	3	210	2000	1500	500	500
4	M.M.	58	w	4	1	210	2000	500	1000	-
5	K.H.	68	m	7	2	105	2000	500	500	500
6	F.L.	69	w	7	2	135	1500	500	500	500
7	P.M.	66	w	8	3	150	1500	500	500	500
8	S.M.	73	w	6	1	180	1500	500	500	500
9	W.L.	70	w	8	1	270	4000	2000	1000	1000
10	B.H.	72	w	7	1	240	2500	1500	1500	1000
11	N.K.	60	w	12	1	240	2000	500	500	500
12	F.H.	71	m	14	1	210	3000	1000	1000	1000
13	V.M.	64	w	5	1	300	5000	500	1000	1500
14	O.A.	64	w	10	1	240	2500	500	1000	500
15	G.J.	57	m	6	3	180	2000	1000	500	500
Ø		66,5	-	8,13	-	200	2365	765	733	633

Tabelle 5: Daten der Patienten mit Hüfttotalendoprothesen(HTP)-Wechsel

* Operationstechnik 1: Wechsel von Hüftkopf- und Pfannenprothese, Platte und Müllerring

Operationstechnik 2: Wechsel der Pfannenprothese, Müllerring und Spongiosaplastik

Operationstechnik 3: Wechsel der Hüftkopfprothese, Platte (s. Kapitel II 3.1.1)

2. Materialien

Die Blutproben wurden aus peripheren Venen in Sarstedt Monovetten^{R} "Gerinnung" (Firma Sarstedt, Nürnbrecht, BRD) entnommen. Die Monovetten enthalten 1 ml Natriumcitratlösung 3,8 % und werden auf 10 ml mit Blut aufgefüllt.

Die photometrischen Bestimmungen wurden mit einem Photometer der Firma Zeiss, Oberkochen, BRD vom Typ PL 4 durchgeführt. Die Bestimmungsansätze wurden in Einmalküvetten (Firma Greiner, Nürtingen, BRD) pipettiert. Zur Bestimmung der Serumelektrode wurde der Atomabsorptionsspectrophotometer Typ 4000 der Firma Perkin-Elmer, Überlingen, BRD verwendet.

Präkallikrein, Kallikrein, C_1-Inhibitor, alpha-2-Makroglobulin und alpha-1-Antitrypsin wurden mittels chromogener Substrate bestimmt. Bei Präkallikrein, Kallikrein und C_1-Inhibitor kam S-2302 (H-D-pro-Phe-Arg-pNA·HCL) der DEUTSCHE KABI GmbH, München, BRD zum Einsatz. Für alpha-2-Makroglobulin wurde Chromozym^{R}TRY (Z-Val-Gly-Arg-pNA) von Böhringer, Mannheim, BRD verwendet. Alpha-1-Antitrypsin wurde mittels des Substrats Benzoyl-D, Arg-pNA (Bapa) von Böhringer, Mannheim, BRD bestimmt. Außerdem wurde zur Bestimmung von Präkallikrein ein Präkallikrein-Aktivator (Faktor XIIa und HMW-Kininogen) der DEUTSCHE KABI GmbH, München, BRD sowie zur Bestimmung des C_1-Inhibitors Plasmakallikrein von KABI verwendet.

Die statistische Verarbeitung der Daten erfolgte im Rechenzentrum der Universität Tübingen.

3. Methoden

3.1 Klinische Methoden

3.1.1 Operationstechniken

Die Operationen am offenen Hüftgelenk werden in einer 'laminar flow box' durchgeführt. Als Implantat wurde eine Polyäthylenpfanne und Kopf-Schaft-Prothese nach Charnley (11 (modifiziert nach Weller)) verwandt. Die beiden Prothesenteile wurden durch Knochenzement fixiert (Methylmethacrylat).

Erstimplantation:

Nach einer Watson-Jones-Inzision wird interseptal bis auf die Gelenkkapsel eingegangen. Die Gelenkkapsel wird soweit reseziert, daß die Exartikulation des Femurkopfes möglich wird. Mittels der oszillierenden Knochensäge wird der Schenkelhals distal durchtrennt und der Hüftkopf extirpiert. Darauf wird das Acetabulum mit einer Fräse entknorpelt und mit sternförmig angeordneten Bohrlöchern präpariert. Jetzt wird der Zement eingepaßt und die Pfannenprothese eingeschlagen. Nach Abbinden des Zements wird das Bein in extreme Außenrotation und Adduktion gebracht. In dieser Stellung wird die Markhöhle mit einer Raspel zur Aufnahme der Prothese vorbereitet. Nach Probereposition wird der Zement mit einer motorgetriebenen Spritze in die Markhöhle gebracht. Nachdem die Kopf-Schaft-Prothese eingeschlagen und der Zement ausgehärtet ist, erfolgt die endgültige Reposition des Kunstgelenks und die Funktionsprüfung. Dann wird die Wunde schichtweise verschlossen. Eine tiefe sowie eine subcutane Saugdrainage werden angelegt.

Wechseloperation:

Durch die unterschiedlichen Anlässe zur Revision sowie die individuellen anatomischen Verhältnisse im Operationsgebiet ist der Operateur gezwungen, hinsichtlich seiner Vorgehensweise variabel zu sein. Manchmal ist lediglich der Wechsel einer Prothesenkomponente notwendig (s. Tabelle 5). Beim Pfannenwechsel wird die gelockerte Kunstpfanne mit einem Meißel ganz oder bruchstückweise ausgemeißelt. Da sowohl der Zement wie auch das Granulationsgewebe peinlich genau entfernt werden müssen, wird es oft notwendig, den Pfannenboden zu verstärken. Dies geschieht durch die Spongiosaplastik sowie das Einsetzen eines Müllerringes. Zum Austausch des Schaftes muß oft der Trochanter maior abgemeißelt werden, um freie Einsicht zu gewährleisten. Die gelockerte Prothese kann dann herausgeschlagen werden. Die Entfernung des Zements wie auch des Pannusgewebes erfolgt soweit wie möglich von proximal mit Meißel und Raspel. Meistens ist aber zur Entfernung des distalen Zementköchers ein längliches Kortikalisfen-

ster nötig. Um die Stabilität des Femurschaftes zu erhalten, wird dann eine 16-Loch Osteosyntheseplatte angeschraubt. Der abgetrennte Trochanter wird durch Zuggurtungsosteosynthese, mit Kirschnerdrähten oder Schrauben reponiert. Der Wundverschluß erfolgt wie bei der Erstoperation (43).

In beiden Fällen wird am operierten Bein ein Unterschenkelgips mit Querlatte angelegt, der das Hüftgelenk in leichter Außenrotationsstellung fixiert.

3.1.2 Narkose

Die Patienten wurden in Rückenlage operiert. Zwei peripherve-nöse Zugänge wurden angelegt, von denen einer zur Bluttransfusion, der andere zur Infusion von wässrigen Lösungen und Plasmaexpandern sowie zur Applikation von Medikamenten diente. Angeschlossen waren außerdem ein EKG-Monitor und ein automatisches Blutdruckmeßgerät. Die Blutkonserven wurden gefiltert und mit einem Blutwärmer auf 37° C erwärmt. Die Prämedikation erfolgte am Vorabend des Eingriffs mit Atropin (0,01 mg/kg Körpergewicht), Dolantin^{R} (1 mg/kg (Fa. Hoechst)) und 10 mg Psyquil^{R} (Fa. Meyden) intramuskulär. Die Narkose wurde mit der i.v.-Gabe von 4 mg/kg Trapanal^{R} (Fa. Byk. Gulden) eingeleitet. Nach Relaxation durch Succinylcholin 2 % (1 mg/kg) wurde orotracheal intubiert und mit dem Atembeutel beatmet. In die Atemluft wurden initial 1,5 % Ethrane^{R} (Fa. Abbott) und 40 % Sauerstoff eingeleitet. Die Narkose wurde dann bei ständiger Kontrolle des EKG, des Blutdrucks und der Atemgase unter Spontanatmung fortgeführt. In manchen Fällen wurde eine unterstützende Beatmung zugeschaltet.

Die Patienten Z.L., H.K. (Gruppe I), B.H. und F.H. (Gruppe II) mußten nach Abwägung der Risiken einer Neuroleptanalgesie (NLA) unterzogen werde. Bei gleicher Prämedikation wurde die Narkose mit 20 mg Etomidat und 1 mg/kg Succinylcholin eingeleitet, außerdem wurde noch 1 mg Pancuronium^{R} (Fa. Organon Teknika) verabreicht. Die Narkose wurde dann durch individuelle Gabe von Fentanyl^{R} (Fa. Janssen), Valium^{R} (Fa.Hoffmann-la Roche) oder DHB, die Relaxation mit Succinylcholin, Aloferin^{R}

(Fa. Hoffmann-la Roche) oder Pancuronium^{R} aufrecht erhalten. Die Patienten wurden beatmet. Zur Beendigung der Narkose wurde gegebenenfalls mit Naloxon antagonisiert.

3.1.3 Nachbehandlung

Die ersten 24 Stunden nach dem Eingriff wurden die Patienten auf der Intensivstation betreut. Wenn keine Komplikationen auftraten, konnte schon am Nachmittag des Operationstages mit leichten Bewegungsübungen begonnen werden. Am vierten Tag wurden normalerweise die Redondrainagen entfernt. Etwa eine Woche nach der Operation wurde der Unterschenkelgips (s. Kapitel II 3.1.1) entfernt und mit der Gehschulung begonnen. Zehn bis zwölf Tage nach dem Eingriff wurden die nichtresorbierbaren Fäden der Hautnaht entfernt. Nach weiterer krankengymnastischer Betreuung konnten die Patienten durchschnittlich drei bis vier Wochen nach dem Eingriff entlassen werden.

3.1.4 Gewinnung und Aufbereitung der Plasmen

Jedem Patienten wurden 4 mal 9 ml Blut in Sarstedt Monovetten^{R} (Sarstedt, Nürnbrecht, BRD) abgenommen. Die Monovetten enthalten 1 ml 3,8 %-ige Citrat-Lösung und verhindern so die Gerinnung der Blutprobe.

Die erste Abnahme wurde unmittelbar vor Beginn der Operation, d.h. beim Anlegen des venösen Zugangs, vorgenommen. Die zweite Abnahme erfolgte etwa zur halben Zeit der Operation, d.h. unmittelbar nach dem Einschlagen der Pfanne. Die dritte Blutprobe wurde sofort nach Beendigung der Operation gewonnen. Die vierte Blutprobe, schließlich, wurde 24 Stunden nach dem Ende der Operation abgenommen.

Abnahme	A	B	C	D
Zeitpunkt	vor Op.	intraop.	postop.	24 Std. postop.

Tabelle 6: Zeitpunkt der Blutabnahmen

Zum Zeitpunkt A und C wurden zusätzlich 3 ml Citratblut zur Bestimmung von Magnesium und Eisen gewonnen und als Vollblut eingefroren (-20°C). Das Citratblut wurde bei 2000 g 20 Minuten zentrifugiert und das Plasma abpipettiert. Die kälteaktivierbaren Bestandteile Kallikrein, Präkallikrein und C_1-Inhibitor wurden sofort bestimmt. Das übrige Plasma wurde bis zur Aufarbeitung bei -20°C aufbewahrt.

Bei der endgültigen Berechnung der Plasmawerte wurde auf die Berücksichtigung von Hämatokritschwankungen über die vier Zeitpunkte verzichtet, da sich ein eventueller Verdünnungseffekt bei Vollbluttransfusion nicht über den Hämatokrit erfassen läßt (Hämatokrit der Proben s. Tabelle 8, Anhang).

3.2 Labormethoden

3.2.1 Präkallikrein (48)

Testprinzip:

Durch einen Kontaktaktivator wird Faktor XII aktiviert. Faktor XIIa und High Molekular Weight-Kininogen (HMW-Kininogen) aktivieren ihrerseits das Präkallikrein. Das so gebildete Plasma Kallikrein spaltet pNA vom Substrat H-D-Pro-Phe-Arg-pNA (S-2302) ab, das nach Beendigung der Reaktion durch Essigsäure gegen einen Probenleerwert photometrisch bestimmt wird. Faktor XII, HMW-Kininogen und der Kontaktaktivator sind im Überschuß im 'Plasma Präkallikrein Aktivator' enthalten.

1. Faktor XII $\xrightarrow[\text{aktivierung}]{\text{Kontakt-}}$ Faktor XIIa

2. Präkallikrein $\xrightarrow{\text{F XIIa + HMW-Kininogen}}$ Kallikrein

3. H-D-Pro-Phe-Arg-pNA + H_2O $\xrightarrow{\text{Kallikrein}}$

   H-D-Pro-Phe-Arg-OH + pNA

Abbildung 4: Testprinzip der Bestimmung von Präkallikrein mit chromogenem Substrat

Reagenzien:

a) Substrat S-2302:
25 mg Substrat S-2302 werden in 20 ml destilliertem Wasser gelöst.

b) 'Plasma Präkallikrein Aktivator':
Der lyophillisierte Aktivator wird in 5 ml destilliertem Wasser gelöst.

c) Puffer:
6,1 g Tris werden in 800 ml destilliertem Wasser gelöst, mit 1 mol/l HCl auf pH 7,8 bei 25°C eingestellt und mit H_2O auf 1000 ml aufgefüllt.

Probenvorbereitung:

50 µl Patientenplasma werden mit 3000 µl Puffer verdünnt.

Testdurchführung:

200 µl des 'Plasma Präkallikrein Aktivators' werden 3 - 4 Minuten bei 37°C erwärmt. Dann werden 200 µl Probenverdünnung hinzugegeben und vermischt. Nach genau 120 Sekunden bei 37°C werden 200 µl S-2302 zugesetzt. Nach 120 Sekunden Inkubationszeit wird die Reaktion mit 50 %-iger Essigsäure beendet. Die Proben werden dann gegen die in umgekehrter Reihenfolge pipettierten Leerwerte bei 405 nm gemessen. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgt anhand einer Eichkurve. Man erhält Angaben in % der Norm.

Erstellung der Eichkurve:

Die Plasmen von 10 gesunden Spendern werden vermischt und nach einem Schema verdünnt. So erhält man Eichpunkte für 25 %, 50 %, 75 %, 100 % und 125 %, mit denen man eine Eichkurve erstellen kann.

Dasselbe Prinzip findet bei der nachfolgend (3.2.3) beschriebenen Methode zur Bestimmung des C_1-Inhibitors Anwendung.

3.2.2 Kallikrein (Kallikrein like aktivity (47))

Testprinzip:

Die Kallikreinaktivität katalysiert die Abspaltung von para-Nitroanilin (pNA) vom Substrat H-D-Pro-Phe-Arg-pNA (S-2302). Die Konzentration des abgespalteten pNA ist proportional zur Kallikreinaktivität und kann bei 405 nm Wellenlänge phototmetrisch bestimmt werden. Hierzu wird die Reaktion zu einem bestimmten Zeitpunkt mit 50 %-iger Essigsäure gestoppt.

$$\text{H-D-Pro-Phe-Arg-pNA} + H_2O \xrightarrow{\text{Kallikreinaktivität}} \text{H-D-Pro-Phe-Arg-OH} + \text{pNA}$$

Abbildung 5: Testprinzip der Bestimmung von Kallikrein mit chromogenem Substrat

Reagenzien:

a) Substrat:
   25 mg Substrat S-2302 werden in 20 ml destilliertem Wasser gelöst.

b) Puffer:
   6,1 g Tris und 6,6 g NaCl werden in 800 ml destilliertem Wasser gelöst und mit 1 mol/l HCl auf pH 7,8 bei 25°C eingestellt. Die Lösung wird dann mit destilliertem Wasser auf 1000 ml aufgefüllt.

c) Essigsäure 50 %

Probenvorbereitung:

100 µl Testplasma werden mit 1000 µl Puffer verdünnt.

Testdurchführung:

200 µl der Probenverdünnung werden 3 - 4 Minuten bei 37°C im Wasserbad inkubiert. Dann werden 200 µl S-2302 hinzugegeben und vermischt. Nach einer Inkubationszeit von 10 Minuten wird die Reaktion mit 200 µl 50 %-iger Essigsäure beendet. Jede Plasmaprobe wird gegen einen Probenleerwert (in umgekehrter Reihenfolge pipettiert) bei 405 nm im Photometer gemessen. Die Extinktionswerte der Proben werden mit dem Faktor 344 multipliziert und ergeben dann U/l (Units/Liter).

3.2.3 C_1-Inhibitor (46)

Testprinzip:

Das Patientenplasma wird mit einem gereinigten Plasma Kallikrein Präparat inkubiert. Der Betrag des inaktivierten Kallikreins ist der Aktivität des C_1-Inhibitors in der Probe proportional. Die Aktivität des verbliebenen Kallikreins wird mittels S-2302 (s.o.) bestimmt.

1. C_1-Inhibitor + Kallikrein (Überschuß) $\longrightarrow$ (C_1-I.-Kallikrein) + Kallikrein (Rest)

2. H-D-Pro-Phe-Arg-pNA + H_2O $\xrightarrow{\text{Kallikrein}}$ H-D-Pro-Phe-Arg-OH + pNA

Abbildung 6: Testprinzip der Bestimmung von C_1-Inhibitor mit chromogenem Substrat

Reagenzien:

a) Substrat S-2302 (s.o.)

b) Plasma Kallikrein:
Das Plasma Kallikrein wird in 5 ml 0,5 % Albumin gelöst. Zur Bestimmung wird diese Lösung 1:2 mit Puffer verdünnt.

c) Puffer:
6,1 g Tris werden mit 21,1 g NaCl und 20 mg Polybrene^R (Fa. Kabi) in 800 ml destilliertem Wasser gelöst. Nachdem der Puffer mit 1 mol/l HCl auf pH 7,8 eingestellt ist, wird mit destilliertem Wasser auf 1000 ml aufgefüllt.

Probenvorbereitung:

100 µl Testplasma werden mit 1900 µl Puffer verdünnt.

Testdurchführung:

200 µl aus der Probenverdünnung werden 3 - 4 Minuten auf 37°C erwärmt. Dann werden 200 µl der 20°C warmen Plasma Kallikrein Lösung hinzugegeben, vermischt und genau 5 Minuten inkubiert. Jetzt werden 200 µl S-2302 zugemischt, 4 Minuten bei 37°C inkubiert bis 200 µl 50 %-ger Essigsäure die Reaktion beenden. Die Proben werden bei 405 nm gegen die Leerwerte (in umgekehrter Reihenfolge pipettiert) gemessen. Die Auswertung mittels einer abfallenden Eichkurve ergibt Angaben in % der Norm.

Alle Proben wurden doppelt bestimmt und die Mittelwerte als Ergebnius festgehalten. Zur Qualitätskontrolle wurde bei jeder Bestimmung ein Standard-Human Plasma der Fa. Kabi, Stockholm, mitgeführt.

3.2.4 **Alpha-2-Makroglobulin** (32)

Testprinzip:

Der Plasmaprobe wird Trypsin im Überschuß zugesetzt, das mit dem alpha-2-Makroglobulin (alpha-2-M) einen Komplex bildet. Das restliche Trypsin wird mit Aprotinin inaktiviert. Der Trypsin-alpha-2-M-Komplex spaltet nun vom Substrat Chromozym^{R} TRY (Z-Val-Gly-Arg-pNA) para-Nitroanilin (pNA) ab, dessen Konzentrationsanstieg somit proportional zur Aktivität des alpha-2-M ist.

1. Trypsin (Überschuß) + alpha-2-M ⟶ (alpha-2-M-T) + Trypsin (Rest)
2. Trypsin (Rest) + Aprotinin ⟶ (Aprotinin·Trypsin)
3. Z-Val-Gly-Arg-pNA + H_2O $\xrightarrow{\text{alpha-2-M-T}}$ Z-Val-Gly-Arg-OH + pNA

Abbildung 7: Testprinzip zur Bestimmung von alpha-2-Makroglobulin mit chromogenem Substrat

Reagenzien: (aus Test Kit)

a) Puffer:
Der gebrauchsfertige Puffer enthält 100 nmol/l Tris/HCL und 150 nmol/l NaCl.

b) Trypsin:
Die Lösung des lyophillisierten Trypsins in 2 ml destilliertem Wasser ergibt eine Konzentration von mindestens 10 U/ml Trypsin.

c) Aprotinin:
Die vorgegebene Menge Aprotinin ergibt in 4 ml destilliertem Wasser gelöst eine Konzentration von mindestens 25 IU (Inhibitor Units)/ml.

d) Chromozym^{R}TRY:
Das chromogene Substrat hat bei Lösung in 3 ml destilliertem Wasser eine Konzentration von 5 nmol/l.

e) NaCl-Lösung 0,9 %

Probenvorbereitung:

100 µl Testplasma werden mit 2000 µl NaCl-Lösung verdünnt.

Testdurchführung:

Aus der Probenverdünnung werden 5 µl in 2000 µl eines Reaktionsgemisches (Trypsin : Puffer; 1:40) 1 Minute bei 25°C inkubiert. Dann werden 100 µl Aprotininlösung zugemischt. Nach 2 Minuten bei 25°C werden 200 µl Chromozym^{R}TRY hinzugegeben. Es wird nach 1, 2, 3 und 4 Minuten bei 405 nm Wellenlänge gegen Luft gemessen. Die durchschnittliche Extinktionsänderung pro Minute wird mit dem Faktor 101,5 multipliziert; man erhält eine Angabe in IU/ml.

3.2.5 **Alpha-1-Antitrypsin** (42)

Testprinzip:

Zum Testplasma wird Trypsin im Überschuß gegeben, das mit alpha-1-Antitrypsin (alpha-1-A) einen Komplex bildet. Das restliche Trypsin spaltet pNA von Benzoyl-D, L-Arginin-p-nitroanilid (BAPA) ab. Die Änderung der Konzentration von pNA ist somit der Konzentration von alpha-1-A umgekehrt proportional.

1. alpha-1-A + Trypsin (Überschuß) ⟶ Trypsin (Rest) + (alpha-1-A*T)

2. BAPA $\xrightarrow[\text{Trypsin}]{}$ Benzoylarginin + pNA

Abbildung 8: Testprinzip der Bestimmung von alpha-1-Antitrypsin mit chromogenem Substrat

Reagenzien:

a) Puffer (s. 3.2.4)

b) Substrat:
Die gegebene Menge Benzoyl-D, L-Arginin-p-nitroanilid (BAPA) hat in 5 ml destilliertem Wasser gelöst eine Konzentration von 20 nmol/l.

c) Trypsin:

Die Lösung des Trypsins in 2,5 ml destilliertem Wasser ergibt eine Konzentration von mindestens 0,9 U/l.

d) NaCl-Lösung 0,9 %

Probenvorbereitung:

100 µl Testplasma werden in 1000 µl NaCl-Lösung verdünnt.

Testdurchführung:

In 2000 µl eines Reaktionsgemisches (Trypsin : Puffer; 1:20) werden 100 µl Probenverdünnung 5 Minuten bei 25°C inkubiert. Dann werden 200 µl Substrat (BAPA) hinzugegeben und nach 60, 90, 120, und 150 Sekunden gegen Luft gemessen.

Gleich wird mit einem Trypsin-Leerwert verfahren, nur werden statt der Probenverdünnung 100 µl NaCl-Lösung pipettiert. Die durchschnittlichen Extinktionsänderungen werden für Probe und Trypsin-Leerwert berechnet und deren Differenz gebildet. Der Betrag dieser Differenz muß mit dem Faktor 52,1 multipliziert werden. Es ergeben sich Werte in der Einheit IU/ml.

Sowohl bei alpha-2-Makroglobulin, als auch bei alpha-1-Antitrypsin wurde jede Probe doppelt bestimmt und der Mittelwert gebildet. Als Qualitätskontrolle wurden die Kontrollplasmen Prezichrom^{R} I und II mitgeführt (Boehringer, Mannheim, BRD).

3.2.6 **Magnesium, Eisen** (79)

Magnesium und Eisen wurden mit dem Atomabsorbtionsspectrophotometer Typ 4000 der Fa. Perkin-Elmer, Überlingen, BRD bestimmt. Für Magnesium wurde die intrazelluläre Konzentration über die Serum- und Vollblutkonzentration beurteilt. Für Eisen wurde nur die Konzentration im hämolysierten Vollblut (plasmatische + intrazelluläre Konzentration) bestimmt. Zur Ermittlung der intrazellulären Magnesiumkonzentration wurde die Formel:

$$E\ (\text{Erythrozyt.Konz.}) = V\ (\text{Konzentration im Vollblut}) - \frac{(100 - \text{Hämatokrit}) \times \text{Plasmakonz.}}{100}$$

verwendet.

3.3 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden in der Abteilung medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung des Instituts für Biomathematik der Universität Tübingen verarbeitet. Hierfür danke ich Frau Dipl.-Inform.-Med. Barbara Pietsch-Breitfeld.

Zunächst wurde für jeden Parameter geprüft, ob die Daten normalverteilt sind. Gleich wurde mit den Differenzen zwischen den Abnahmen verfahren. Dann wurde getestet, ob ein Unterschied zwischen den Daten aus Gruppe I und Gruppe II besteht. Mit der einfachen multivariaten Varianzanalyse (62) wurden die einzelnen Mittelwerte der beiden Gruppen verglichen. Das Intervallverfahren für simultane Einzeltests (62) diente zur Prüfung, inwiefern die einzelnen Abnahmen einen Unterschied zwischen den Gruppen bedingten. Schließlich wurde mit einer Profilanalyse (62) die Parallelität der Verlaufskurven getestet.

Kapitel III: ERGEBNISSE

1. Statistische Verteilung der Originaldaten

Die bei der statistischen Aufarbeitung der Daten durchgeführte multivariate Varianzanalyse (s. Kapitel II 3.3) hat die Normalverteilung der Daten zur Voraussetzung. Dasselbe, allerdings bei den Differenzen zwischen zwei benachbarten Zeitpunkten, gilt für die Profilanalyse. Die Ergebnisse eines Tests, der die Normalverteilung der Einzeldaten (E) und der Differenzen (D) zwischen den Zeitpunkten prüft, sind in folgender Tabelle aufgeführt.

Parameter	E	D
Präkallikrein	n. (p>0,20)	n. (p>0,20)
Kallikrein*	n.n. (p=0,01)	n. (p>0,20)
c_1-Inhibitor	n.n. (p=0,05)	n.n. (p=0,05)
Alpha-2-Makroglobulin	n. (p=0,10)	n.n. (p=0,01)
Alpha-1-Antitrysin	n. (p>0,20)	n.n. (p=0,05)

Tabelle 7: Ergebnisse des Tests auf Normalverteilung von Einzeldaten (E) und Differenzen (D)
n. = normalverteilt
n.n. = nicht normalverteilt

Wird die Normalverteilungshypothese abgelehnt, d.h. das Signifikanzniveau von 0,05 nicht überschritten, sind die Ergebnisse der multivariaten Varianzanalyse bzw. der Profilanalyse nur mit Zurückhaltung zu interpretieren.

* Kallikrein like activity

2. Kallikrein (Kallikrein like activity; Abb. 9)

Das PLasma Kallikrein wurde mit Hilfe des chromogenen Substrats S-2302 nach Anleitung der Firma Kabi bestimmt (s. Kapitel II 3.2.2).

Vor Beginn der Operation lag die Aktivität des Kallikrein in Gruppe I im Mittel bei 8,82 $\pm$ 5,95 ($\bar{x} \pm s$) U/L, in Gruppe II bei 6,12 $\pm$ 3,55 U/L. Intraoperativ (Zeitpunkt B) stieg die Aktivität in Gruppe I steil auf 14,77 $\pm$ 8,06 U/L an. Auch für Gruppe II konnte ein Anstieg auf 14,24 $\pm$ 5,4 U/L registriert werden. Der Unterschied zwischen Zeitpunkt A und Zeitpunkt B war für beide Gruppen statistisch signifikant (ermittelt über simultane Einzeltests im Intervallverfahren). Im weiteren Verlauf wurde für Gruppe I ein leichter Abfall der Aktivität auf 13,99 $\pm$ 6,25 U/L, für Gruppe II jedoch ein weiterer signifikanter Anstieg auf 19,33 $\pm$ 7,75 U/L festgestellt. Bis 24 Stunden nach der Operation sank dann in beiden Gruppen die Aktivität des Kallikrein auf Werte unterhalb der Ausgangswerte (Gruppe I: 7,16 $\pm$ 4,1 U/L; Gruppe II: 4,52 $\pm$ 2,88 U/L). Die Differenz zwische Zeitpunkt A und Zeitpunkt D erreichte jedoch das Signifikanzniveau nicht.

Gruppe I	n = 25		U/L	
Zeitpunkt	A	B	C	D
Mittelwert	8,823	14,771	13,995	7,159
Std.Abweichung	5,946	8,056	6,252	4,071
Minimum	0,69	2,75	5,16	2,75
Maximum	26,8	38,18	27,86	18,2

Gruppe II	n = 15		U/L	
Zeitpunkt	A	B	C	D
Mittelwert	6,122	14,241	19,327	4,521
Std.Abweichung	3,547	5,407	7,75	2,88
Minimum	0,34	7,91	11,70	0,34
Maximum	26,8	38,18	27,86	18,2

Tabelle 8: Kallikreinaktivität im Plasma von 25 Patienten mit HTP und 15 Patienten mit HTP-Wechsel

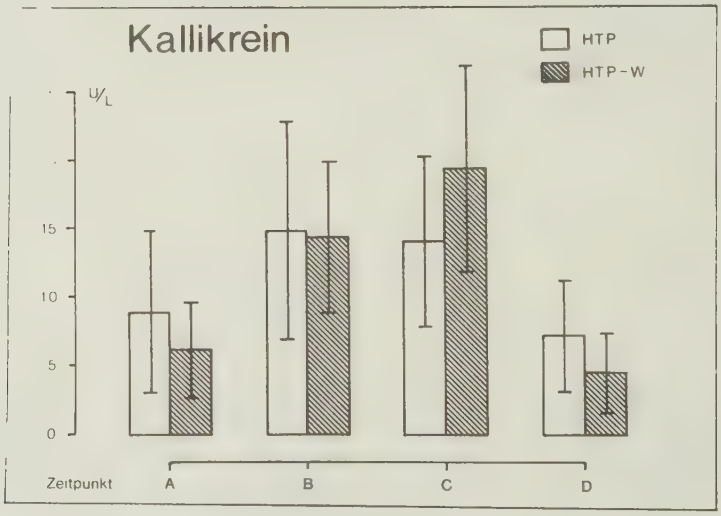

Abbildung 9:Kallikrein im Plasma von 25 Patienten mit Hüfttotal-endoprothesen(HTP)-Implantation und 15 Patienten mit HTP-Wechsel (HTP-W.)
U/L = Units/Liter

Die multivariate Varianzanalyse ergab einen signifikanten Unterschied (p=0,016) zwischen den Mittelwerten der Gruppe I und Gruppe II, der sich nicht durch ein Mittelwertspaar erklären ließ. Die Profilananlyse lehnte mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,013 die Parallelität beider Mittelwertskurven ab.

3. **Präkallikrein** (Abb. 10)

Die Bestimmung des Präkallikrein im Plasma wurde mit einem Test der Firma Kabi durchgeführt. Die Umrechnung der Extinktionswerte in Prozent der Norm erfolgte anhand einer Eichkurve (s. Kapitel II 3.2.1).

Zum Zeitpunkt der ersten Blutabnahme (Zeitpunkt A) lag die Konzentration des Präkallikrein bei beiden Gruppen im Bereich der Norm (Gruppe I: 103,9 $\pm$ 32,1 % d.N.; Gruppe II: 109,3 $\pm$ 31,5 % d.N.). Auch im weiteren Verlauf verließ in Gruppe I die Präkallikreinkonzentration den Normbereich nicht (Zeitpunkt B: 106,1 $\pm$ 39,6 %; Zeitpunkt C: 102,5 $\pm$ 27,7 %), wenngleich zum Zeitpunkt D (24 Std. post Op.) ein Abfall auf 93,2 $\pm$ 27,7 % d.N. festzustellen war. In Gruppe II erfolgte jedoch schon bei der intraoperativen Blutentnahme (Zeitpunkt B) ein deutlicher Abfall der Konzentration um ca. 19 % auf 90,3 $\pm$ 28,2 %, der sich bis zum Ende der Operation (Zeitpunkt C) auf 87,4 $\pm$ 33 % fortsetzte. Bis zum Zeitpunkt D ereignete sich eine weitere Abnahme des Präkallikreinspiegels auf 77,6 $\pm$ 13,2 %. Der Unterschied des 24-Std.-Wertes zum Ausgangswert ist statistisch signifikant. Der unterschiedliche Verlauf der Mittelwertskurven beider Gruppen wird auch durch die Varianzanalyse (p=0,04) und die Profilanalyse (p=0,03) statistische bestätigt.

Gruppe I n= 25 % d.N.

Zeitpunkt	A	B	C	D
Mittelwert	103,92	106,13	102,48	93,18
Std.Abweichung	32,13	39,62	36,6	27,7
Minimum	35,8	18,9	29,8	41,1
Maximum	161,1	169	159,2	155,1

Gruppe II	n = 15		% d.N.	
Zeitpunkt	A	B	C	D
Mittelwert	109,32	90,34	87,4	77,65
Std.Abweichung	31,49	28,24	33,0	13,22
Minimum	42,2	27,9	30,2	53,9
Maximum	168,2	160,7	158,1	99,6

Tabelle 9: Präkallikreinkonzentration im Plasma von 25 Patienten mit HTP und 15 Patienten mit HTP-Wechsel

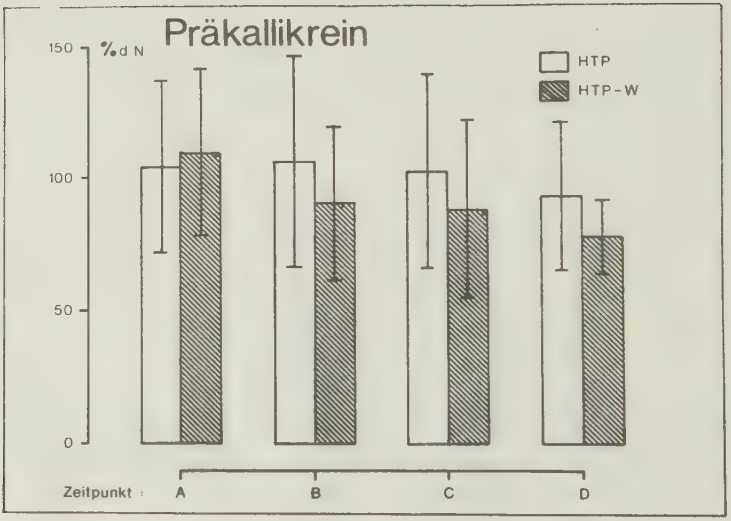

Abbildung 10: Präkallikrein im Plasma von 25 Patienten mit Hüfttotalendoprothesen(HTP)-Implantation und 15 Patienten mit HTP-Wechsel (HTP-W.)
% d.N. = Prozent der Norm

4. C_1-Inhibitor (Abb. 11)

C_1-Inhibitor wurde mit einem Test der Firma Kabi bestimmt. Die Extinktionswerte wurden anhand einer Eichkurve in Beziehung gesetzt. Auf diese Weise erhält man Prozent der Norm (s. Kapitel II 3.2.3).

Vor Beginn der Operation lag die Aktivität des C_1-Inhibitors in beiden Gruppen deutlich oberhalb der Norm. In Gruppe I wurden 155,9 $\pm$ 28,9 %, in Gruppe II 174,7 $\pm$ 19,7 % gemessen. Die übrigen drei Zeitpunkte ergaben in Gruppe I nur geringe Schwankungen der C_1-Inhibitor-Aktivität (B: 154,7 $\pm$ 35,7 %; C: 150 $\pm$ 27,7 %). Bei Gruppe II konnte bis zum Zeitpunkt B ein Absinken der Aktivität auf 153,9 $\pm$ 25,6 % beobachtet werden. Im weiteren Verlauf folgt die Mittelwertskurve der Gruppe II den Werten der Gruppe I annähernd genau (C: 149 $\pm$ 30,5 %; D: 158,2 $\pm$ 13,2 %). Der Unterschied zwischen Zeitpunkt A und Zeitpunkt B ist für Gruppe II signifikant. Die deutliche Differenz der Zeitpunkte A beider Gruppen bedingt, daß sich die gesamten Mittelwertskurven als signifikant ($p = 0{,}027$, multivariate Varianzanalyse) unterschiedlich erweisen.

Gruppe I n = 25 % d.N.

Zeitpunkt	A	B	C	D
Mittelwert	155,97	154,66	150,66	155,02
Std.Abweichung	28,88	35,66	40,78	27,71
Minimum	87,9	68	65,9	86,3
Maximum	220,2	229,9	210,8	216

Gruppe II n = 15 % d.N.

Zeitpunkt	A	B	C	D
Mittelwert	174,67	153,88	149,05	158,25
Std.Abweichung	19,69	25,59	30,47	19,32
Minimum	150	109,6	100	123
Maximum	231,1	218	218	205,4

Tabelle 10: C_1-Inhibitor im Plasma von 25 Patienten mit HTP und 15 Patienten mit HTP-Wechsel

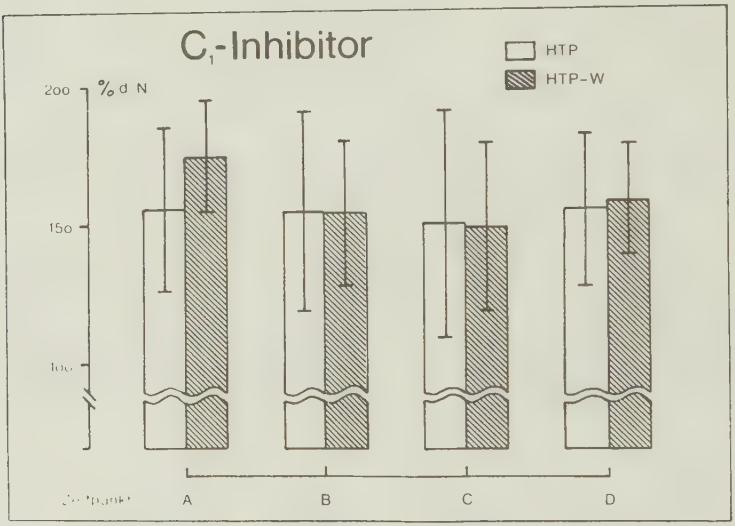

Abbildung 11: C_1-Inhibitor im Plasma von 25 Patienten mit Hüfttotalendoprothesen(HTP)-Implantation und 15 Patienten mit HTP-Wechsel (HTP-W.)
% d.N. = Prozent der Norm

5. Alpha-2-Makroglobulin (Abb. 12)

Zur Bestimmung von alpha-2-Makroglobulin wurde ein kommerzieller Test der Firma Boehringer benutzt. Die Extinktionsänderungen wurden in Inhibitorunits (IU) /ml umgerechnet.

Alle Mittelwerte blieben innerhalb der Grenzen des Normalbereichs, der mit 4,0 - 9,4 IU/ml angegeben wird. Der präoperative Wert für Gruppe I ist 5,51 $\pm$ 1,85 IU/ml. Der Ausgangswert der Gruppe II liegt mit 6,4 $\pm$ 2,28 IU/ml deutlich höher. In Gruppe I ereignet sich über die Zeitpunkte B und C ein kontinuierlicher Abfall des alpha-2-Makroglobulin-Spiegels (B: 4,75 $\pm$ 1,61 IU/ml; C: 4,57 $\pm$ 1,37 IU/ml), der sich bis 24 Stunden nach der Operation fortsetzt (D: 4,34 $\pm$ 1,27 IU/ml). In Gruppe II fällt die Aktivität vom höheren Niveau des Ausgangswertes (A) steiler ab (B: 5,57 $\pm$ 1,97 IU/ml; C: 4,36 $\pm$ 1,52 IU/ml), um bis zum Zeitpunkt D wieder auf 4,77 $\pm$ 1,36 IU/ml anzusteigen. Die Differenz zwischen den Zeitpunkten A und Dist in beiden Gruppen statistisch signifikant. In Gruppe II erreicht die Differenz zwischen Zeitpunkt A und Zeitpunkt C ebenfalls Signifikanzniveau. Die Mittelwertsvektoren der beiden Gruppen unterscheiden sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,02. Die Verlaufskurven sind nicht parallel (p=0,01).

Gruppe I	n = 25	IU/ml		
Zeitpunkt	A	B	C	D
Mittelwert	5,15	4,74	4,57	4,34
Std.Abweichung	1,85	1,61	1,37	1,27
Minimum	2,52	2,43	2,16	2,36
Maximum	10,62	8,89	7,98	7,98

Gruppe II	n = 15	IU/ml		
Zeitpunkt	A	B	C	D
Mittelwert	6,40	5,57	4,36	4,77
Std.Abweichung	2,28	1,97	1,52	1,36
Minimum	3,41	3,07	2,06	2,84
Maximum	11,16	9,28	7,44	7,51

Tabelle 11: Alpha-2-Makroglobulin im Plasma von 25 Patienten mit HTP und 15 Patienten mit HTP-Wechsel

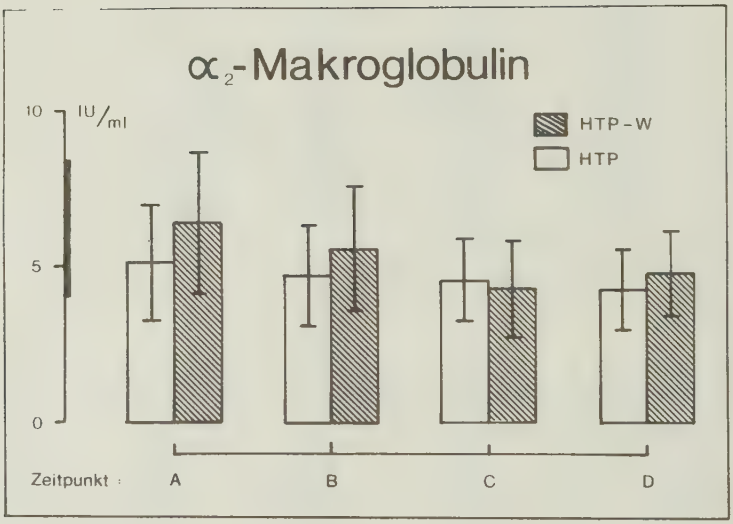

Abbildung 12: Alpha-2-Makroglobulin im Plasma von 25 Patienten mit Hüfttotalendoprothesen(HTP)-Implantation und 15 Patienten mit HTP-Wechsel
IU/ml = Inhibitorunits/Milliliter

6. Alpha-1-Antitrypsin (Abb. 13)

Die mittels eines kommerziellen Tests der Firma Boehringer ermittelten Extinktionswerte wurden in IU/ml umgerechnet (s. Kapitel II 3.2.5).

Der Ausgangswert der Gruppe I liegt mit 1,39 $\pm$ 0,51 IU/ml knapp unterhalb der unteren Normgrenze (Normbereich: 1,4 - 2,1 IU/ml). Bis zum Zeitpunkt B steigt die alpha-1-Antitrypsin-Aktivität auf 1,39 $\pm$ 0,34 IU/ml an. Dieser Anstieg setzt sich bis zum Ende der Operation fort (C: 1,42 $\pm$ 0,32 IU/ml). Zwischen Zeitpunkt C und Zeitpunkt D erfolgt ein statistisch signifikanter Anstieg der Aktivität auf 1,96 $\pm$ 0,43 IU/ml. Der präoperative Wert der Gruppe II liegt mit 1,68 $\pm$ 0,54 IU/ml höher als in Gruppe I. Im weiteren Verlauf erfolgt ein Abfall der Aktivität, wobei mit 1,31 $\pm$ 0,51 IU/ml bei C die Normgrenze deutlich unterschritten wird.

Zwischen C und D ereignet sich ein steiler, statistisch signifikanter Anstieg auf 2,15 $\pm$ 0,44 IU/ml. In beiden Gruppen läßt sich zwischen dem präopertiven und dem 24-Stunden-Wert ein signifikanter Unterschied feststellen. Die Mittelwerte der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant (p=0,04), die Mittelwertskurven verlaufen nicht parallel (p=0,02).

Gruppe I	n = 25	IU/ml		
Zeitpunkt	A	B	C	D
Mittelwert	1,387	1,395	1,426	1,964
Std.Abweichung	0,514	0,341	0,325	0,431
Minimum	0,31	0,87	0,94	0,83
Maximum	2,33	2,11	2,14	2,71

Gruppe II	n = 15	IU/ml		
Zeitpunkt	A	B	C	D
Mittelwert	1,684	1,311	1,158	2,151
Std.Abweichung	0,543	0,507	0,448	0,441
Minimum	0,94	0,23	0,57	1,15
Maximum	2,92	2,54	2,29	3,23

Tabelle 12: Alpha-1-Antitrypsin im Plasma von 25 Patienten mit HTP und 15 Patienten mit HTP-Wechsel

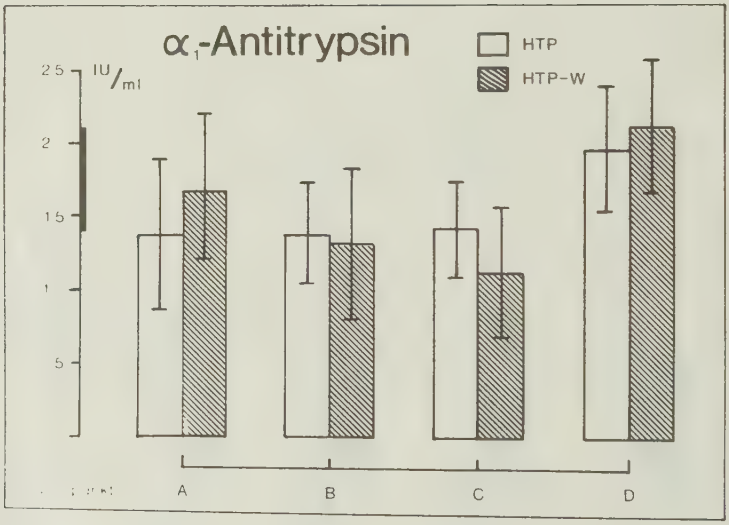

Abbildung 13: Alpha-1-Antitrypsin im Plasma von 25 Patienten mit Hüfttotalendoprothesen (HTP)-Implantation und 15 Patienten mit HTP-Wechsel
IU/ml = Inhibitorunits/Milliliter

7. **Magnesium** (Abb. 14)

Die Magnesiumkonzentration in Plasma und Vollblut wurde mit einem Atomabsorptionsphotometer der Firma Perkin-Elmer bestimmt (s.Kapitel II). Die erythrozytäre Mg-Konzentration wurde unter Einbeziehung des Hämatokrits aus dem Vollblut- und Plasmawert errechnet. Die Bestimmung erfolgte nur vor und nach der Operation, also zu den Zeitpunkten A und C. Es wurden in Gruppe I 20, in Gruppe II 9 Patienten in die Untersuchung einbezogen.

Im Plasma betrug die Mg-Konzentration vor Beginn des Eingriffs für Gruppe I 1,604 $\pm$ 0,207 mg/dl, für Gruppe II 1,576 $\pm$ 0,191 mg/dl und lag damit unterhalb der Norm (Normbereich: 1,8 - 3,1 mg/dl). Die Werte zum Zeitpunkt C unterschieden sich nur unwesentlich von den Ausgangswerten (Gruppe I: 1,679 $\pm$ 0,191 mg/dl; Gruppe II: 1,653 $\pm$ 0,392 mg/dl).

Auch die Mg-Konzentration im Erythrozyten lag zum Zeitpunkt A in beiden Gruppen deutlich unterhalb der Norm (Normbereich: 4,2 - 8,0 mg/dl). Sie betrug für Gruppe I 1,954 $\pm$ 0,243 mg/dl und für Gruppe II 1,935 $\pm$ 0,241 mg/dl. Hier kam es während der Operation zu einem weiteren Absinken der Konzentration auf 1,735 $\pm$ 0,263 mg/dl (Gruppe I), bzw. 1,471 $\pm$ 0,434 mg/dl (Gruppe II). In Gruppe II war die Differenz zwischen prä- und postoperativem Wert statistisch signifikant (p=0,02; T-Test).

Gruppe I n = 20 mg/dl

Zeitpunkt	A		B	
	P	E	P	E
Mittelwert	1,604	1,954	1,679	1,735
Std.Abweichung	0,207	0,243	0,191	0,263
Minimum	1,02	1,56	1,03	1,11
Maximum	1,97	2,45	2,04	2,20

Gruppe II n = 9 mg/dl

Zeitpunkt	A		B	
	P	E	P	E
Mittelwert	1,576	1.935	1,653	1,471
Std.Abweichung	0,191	0,241	0,392	0,434
Minimum	1,25	1,53	0,87	0,65
Maximum	1,81	2,29	2,39	1,99

Tabelle 13: Magnesium in Plasma und Erythrozyten von 20 Patienten mit HTP und 9 Patienten mit HTP-Wechsel
P = Plasma
E = Erythrozyt

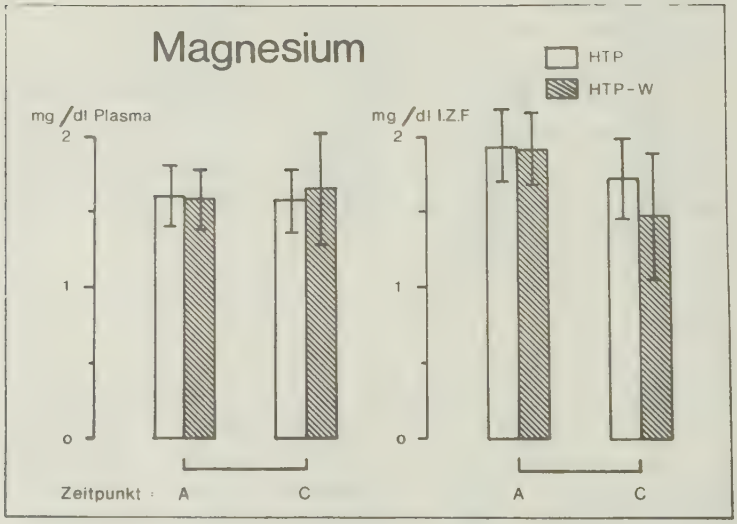

Abbildung 14: Magnesium im Plasma und der erythrozytären Intrazellulärflüssigkeit (I.Z.F.) von 20 Patienten mit HTP-Implantation und 9 Patienten mit HTP-Wechsel
Normbereich Mg. im Plasma: 1,8 - 3,1 mg/dl

8. Eisen (Abb. 15)

Eisen wurde mit dem Atomabsorptionsphotometer von Perkin-Elmer (s.o.) bestimmt. Es wurde für die Zeitpunkte A und C die Konzentration im hämolysierten Vollblut gemessen (Gruppe I: n = 22; Gruppe II: n = 13).

Zum Beginn des Eingriffs lag die Eisenkonzentration bei Gruppe II (3,731 $\pm$ 0,786 mg/dl) und Gruppe I (3,664 $\pm$ 0,612 mg/dl) auf annähernd gleichem Niveau. Bis zum Ende der Operation sank der Eisenspiegel in beiden Gruppen unterschiedlich stark. In Gruppe I fand man zum Zeitpunkt C 3,235 $\pm$ 0,68 mg/dl Eisen, in Gruppe II 2,859 $\pm$ 0,383 mg/dl. Die Differenz ist bei Gruppe II statistisch signifikant (p=0,012).

Zeitpunkt	A	B	A	B
	Gruppe I (n = 22)		**Gruppe II** (n = 13)	
Mittelwert	3,664	3,235	3,731	2,859
Std.Abweichung	0,612	0,68	0,786	0,383
Minimum	3,14	1,56	2,72	2,23
Maximum	5,98	4,7	5,88	3,41

Tabelle 14: Eisen (mg/dl) im hämolysierten Vollblut von 22 Patienten mit HTP und 13 Patienten mit HTP-Wechsel.

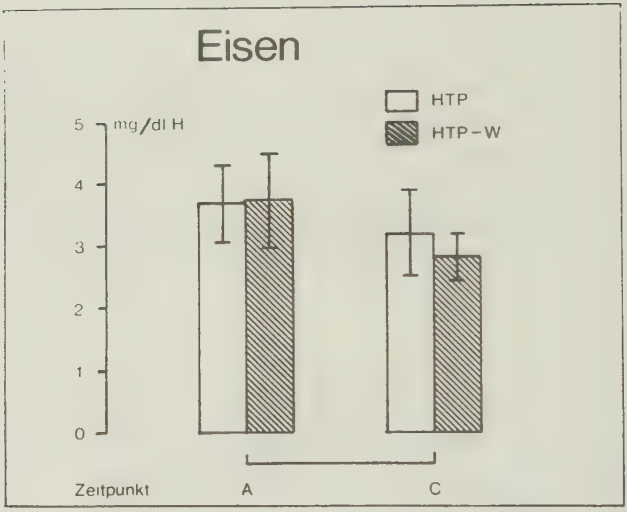

Abbildung 15: Eisen im hämolysierten (H.) Vollblut von 22 Patienten mit HTP-Implantation und 13 Patienten mit HTP--Wec

Kapitel IV: DISKUSSION

1. Präkallikrein, Kallikrein

Bis heute wurde das Präkallikrein-Kallikreinsystem im Verlauf von HTP-Implantationen und HTP-Wechseloperationen nicht untersucht. HABERLAND und eine Vielzahl anderer Autoren untersuchten das Kallikrein-Kininsystem im Zusammenhang mit dem traumatischen Schock und konnten dabei die große Bedeutung der Kininaktivierung für das Schockgeschehen herausarbeiten (38). Auch bei Operationen am offenen Herzen konnte die Aktivierung des Kallikrein und ein damit verbundener Kininverbrauch nachgewiesen werden (37, 64, 65). Bei septischen Krankheitsbildern wurde eine erhebliche Beteiligung des Kallikrein-Kininsystems festgestellt (66), woraus die Konsequenz der Behandlung mit dem Proteinasenhemmer Aprotinin gezogen wurde (29). Bei den hier untersuchten Hüftgelenksoperationen wurde kein Aprotinin verabreicht.

1.1 Kallikrein

Die vorliegende Untersuchung zeigt einen signifikanten Anstieg der Kallikreinaktivität (Kallikrein like activity) sowohl während der HTP-Erstimplantation als auch bei der Wechseloperation. Mit einer Aktivitätssteigerung um ca. 100 %, wie sie bei beiden Operationstypen zur Mitte des Eingriffs vorliegt, scheint jedoch die Kapazität des Präkallikrein-Kallikreinsystems bei Weitem noch nicht erschöpft, zumal bis zum Ende der Wechseloperation eine nochmalige Steigerung der Kallikreinaktivität um annähernd 100 % zu verzeichnen ist. Die Tatsache, daß bei der Erstimplantation diese Steigerung nicht stattfindet, läßt unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Operationsdauer (73:200 Minuten im Mittel) einen proportionalen Zusammenhang zwischen der Kallikreinaktivierung und der Dauer der traumatischen Einwirkung vermuten. Bei beiden Operationstypen konnte 24 Stunden nach dem Eingriff eine niedrigere Aktivität des Kallikreins als vor der Operation festgestellt werden. Eine Erklärung hierfür könnte in einer Erschöpfung des Systems durch die Aktivierung gesucht werden, was aber angesichts des hohen Präkallikreinspiegels zu diesem Zeitpunkt un-

wahrscheinlich ist (s. 1.2). Realistischer erscheint die Annahme des Überwiegens von Inhibitoraktivitäten im Sinne einer überschießenden Reaktion.

1.2 Präkallikrein

Trotz der deutlichen Zunahme der Kallikreinaktivität konnte bei der HTP-Implantation keine Veränderung des Präkallikreinspiegels, also des aktivierbaren Kallikrein festgestellt werden. 24 Stunden nach der Operation war jedoch eine leichte Senkung des Spiegels um ca. 10 % zu verzeichnen. Die Kapazität des Präkallikrein-Kallikreinsystems scheint also durch eine kurzfistige, massive Aktivierung keineswegs ausgeschöpft zu sein. Bei der Wechseloperation findet sich zwar ein signifikanter Abfall des Präkallikrein, jedoch muß hierbei unbedingt berücksichtigt werden, daß während dieser Operation durchschnittlich ca. 1,5 Liter Flüssigkeit (wässrige Lösungen und Plasmaexpander) infundiert werden. Zusammen mit ca. 2,3 Litern Vollblutkonserven ergibt sich ein beachtlicher Verdünnungseffekt, der die Interpretation der Präkallikreinspiegel erheblich erschwert.

Bemerkenswert ist dennoch der Abfall der Konzentration in dem Zeitraum bis 24 Stunden nach der Operation. Da die Einflüsse der Infusionstherapie hier wesentlich geringer als bei der hohen Dosierung während des Eingriffs sein dürften, kann man ein Nachhinken der Regeneration vermuten.

2. C_1-Inhibitor

Wegen seiner wichtigen Stellung am Anfang der Complementkaskade sowie seines Einflusses auf die Kallikreinaktivität wurde der C_1-Inhibitor (C_1-I) schon mehrfach untersucht. Eine angeborene C_1-I-Mangelkrankheit ist das hereditäre angioneurotische Ödem, wo neben erniedrigter Konzentration (52, 19, 26, 84) auch atypische C_1-I-Moleküle gefunden werden (20). Typhus verursacht nach einer Untersuchung von COLMAN et al. (14) einen vorübergehenden Abfall der C_1-I-Konzentration durch Komplexbildung des Inhibitors mit Kallikrein. AASEN (1) beobachtete einen Anstieg der C_1-I-Aktivität während der Sepsis. Dies konnte allerdings von DUSSWALD (22)

nicht bestätigt werden, der für die Konzentration zwar einen tendenziellen Anstieg, bei der C_1-I-Aktivität jedoch keine Veränderung feststellen konnte.

Auch in vorliegender Untersuchung wurde die Aktivität gemessen. Bei der HTP-Erstimplantation ergab sich keine Veränderung, während beim HTP-Wechsel sogar ein Abfall zu verzeichnen war. Bemerkenswert ist hierbei, daß in der Gruppe der Patienten, die sich einer Revisionsoperation unterziehen mußten, eine signifikant höhere C_1-I-Aktivität als in der Vergleichsgruppe vor Beginn des Eingriffs gemessen wurde. Die Interpretation dieser Ergebnisse erscheint nicht einfach, zumal nach der starken Kallikreinfreisetzung eine Auswirkung auf den spezifischen Inhibitor zu erwarten war. Die Erklärung könnte, unter Einbeziehung der bisherigen Beobachtungen (s.o.), in einer sofortigen Steigerung der Syntheserate des C_1-I im Falle des Verbrauchs liegen, so daß die freie Aktivität bei gesteigertem Umsatz konstant gehalten wird. Für diese Ansicht spricht auch die Beobachtung, daß bei der Wechseloperation nach dem anfänglichen Abfall die C_1-I-Aktivität über die übrigen drei Zeitpunkte annähernd konstant ist. Für die Absenkung der anfangs erhöhten Aktivität könnte zum einen die Blutverdünnung durch Infusion, zum anderen eine limitierte Regenerationsgeschwindigkeit verantwortlich sein.

3. Alpha-1-Antitrypsin, alpha-2-Makroglobulin

Die bedeutende Stellung der Inhibitoren alpha-1-Antitrypsin (alpha-1-AT) und alpha-2-Makroglobulin (alpha-2-M) in der Regulation von Gerinnung und Fibinolyse (s. Abb. 3) veranlassten deBOER et al. (6) zur Untersuchung der Inhibitoren bei Patienten mit tiefer Venenthrombose und Lungenembolie. Sie fanden gegenüber einem Normalkollektiv signifikant erniedrigte Aktivitäten. Auch die Beobachtung, daß bei Patienten mit präoperativ erniedrigter alpha-1-AT- und alpha-2-M-Aktivität die Inzidenz der postoperativen Lungenembolie signifikant erhöht ist (6), spricht für die Beteiligung der Inhibitoren bei der Pathogenese von akuten Gerinnungsstörungen. GALLIMORE et al. (30) stellten bei Patienten im septi-

schen Schock eine Erhöhung der alpha-1-AT-Aktivität fest, während alpha-2-M deutlich erniedrigt war. Dies konnte von DUSSWALD (22) bestätigt werden. Bei komplikationslosen abdominalchirurgischen Operationen fand DUSSWALD keine Veränderung von alpha-1-AT und alpha-2-M.

3.1 Alpha-1-Antitrypsin

Die Untersuchung der alpha-1-AT-Aktivität bei HTP-Implantationen ergab im Verlauf der Operation keine Veränderung, jedoch erfolgte in den ersten 24 Stunden nach dem Eingriff eine signifikante Steigerung der Aktivität um 42 % des Ausgangswertes. Dieses Verhalten könnte durch eine schnelle Regenerationsfähigkeit des Akut-Phase-Proteins alpha-1-AT erklärbar sein, wobei die gesteigerte Synthese während der Operation durch die massive Freisetzung von lysosomalen Enzymen wie Elastase und Kathepsin G sowie von Gewebsthrombokinase kompensiert wird. Nach der Operation steigt die Aktivität entsprechend der Abnahme der Proteinasekonzentrationen an. Es ist allerdings auch denkbar, daß durch die mit der Phagozytosetätigkeit der Granulozyten im Operationsgebiet und an der Prothese verbundene Elastasefreisetzung sich die alpha-1-AT-Aktivität für längere Zeit auf einem höheren Niveau einstellt. Dies müßte jedoch durch die Untersuchung der Elastase und der alpha-1-AT-Aktivität über einen längeren Zeitraum geprüft werden. Für die Annahme einer erhöhten alpha-1-AT-Aktivität bei HTP-Trägern spricht die Beobachtung, daß zu Beginn der HTP-Austauschoperation die Aktivität gegenüber der Vergleichsgruppe deutlich erhöht war (+ 21 %). Im Verlauf der Operation sank die alpha-1-AT-Aktivität um 31 % ab. Als Ursache für diesen Abfall kommt die infusionsbedingte Blutverdünnung in Frage. Unbedingt berücksichtigt werden muß jedoch, daß durch die Transfusion von Vollblut unter Umständen beträchtliche Mengen leukozytärer Proteinasen in den Kreislauf gelangen. So fand DUSSWALD (22) exzessiv erhöhte Elastasekonzentrationen in Blutkonserven in Abhängigkeit vom Konservierungszeitraum (die hier verwendeten Vollblutkonserven waren 5 bis 15 Tage alt). So ist bei einer durchschnittlichen Transfusionsmenge von 2,3 Litern Vollblut der alpha-1-AT-Verbrauch nicht verwunderlich. Wie bei der Erstimplanta-

tion erfolgt bis 24 Stunden nach der Operation ein signifikanter Anstieg der Aktivität (+24 % gegenüber dem Ausgangswert).

3.2 Alpha-2-Makroglobulin

Im Verlauf der HTP-Implantation sinkt die Aktivität des alpha-2-Makroglobulin (alpha-2-M) kontinuierlich und erreicht zum Ende der Operation 89 % des Ausgangswertes. Alpha-2-M wird also durch die Gerinnungsaktivierung und die Freisetzung lysosomaler Enzyme verbraucht. Dies wirkt sich aufgrund der kurzen Eliminationshalbwertzeit von Proteinase-alpha-2-M-Komplexen durch das RES (10 - 12 Minuten) sofort auf die messbare Aktivität aus. Gemessen an der Gesamtmenge des alpha-2-M erscheint dieser Verbrauch allerdings gering; der Normalbereich wird nicht verlassen. Interessant ist der weitere Abfall der Aktivität bis 24 Stunden nach der Operation auf 84 % des Ausgangswertes. Entsprechend den Beobachtungen von DUSSWALD (22), wonach sich der alpha-2-M-Spiegel nach Operationstraumen und Sepsis nur langsam normalisiert, deutet dieser Befund darauf hin, daß alpha-2-M kaum zu den Akut-Phase-Proteinen gezählt werden kann.

Wie bei alpha-1-AT und C_1-I findet sich bei den Patienten, an denen ein HTP-Wechsel durchgeführt wurde, die alpha-2-M-Aktivität gegenüber der Vergleichsgruppe erhöht. Im Operationsverlauf verstärkt sich die bei der Erstimplantation sichtbare Tendenz zu einem signifikanten Abfall der Aktivität auf 68 % des Ausgangswertes zum Ende der Operation. Berücksichtigt man die Beobachtung, daß im Gegensatz zur Vergleichsgruppe beim HTP-Wechsel die alpha-2-M-Aktivität 24 Stunden postoperativ höher als am Ende der Operation ist, muß der intraoperative Abfall zum Teil durch die stärkere Blutverdünnung verursacht sein. Allerdings ist der 24-Stundenwert beim HTP-Wechsel mit 74 % stärker erniedrigt als bei der Erstoperation. Die Aktivierung von Kallikrein und die Freisetzung von Proteinasen durch Zelltod und Leukozytentätigkeit scheint also, gemessen am Verhalten von alpha-2-M und Kallikrein, beim HTP-Austausch ausgeprägter zu sein.

4. Magnesium

Der Magnesiumspiegel im Serum war bei beiden Gruppen zu Beginn des Eingriffs annähernd gleich. Auch am Ende der Operation war die Magnesiumkonzentration unverändert, knapp unterhalb des Normbereichs. Demgegenüber fiel die erythrozytäre Magnesiumkonzentration in beiden Gruppen ab. Bei gleichem Ausgangswert ereignete sich bei der Erstoperation ein Abfall um 11 %, bei der Revisionsoperation um 24 %. Für diese erythrozytäre Magnesiumverarmung könnte die unterschiedlich dosierte Transfusion von lagerungsbedingt magnesiumarmen Erythrozyten verantwortlich sein. Der Magnesiumverlust von Erythrozyten müßte sich aber durch erhöhte Serumspiegel der Konserven äußern, die ihrerseits eine Erhöhung des Magnesiums im Patientenserum hervorrufen. Die Konstanz der Serumspiegel während der Operation widerspricht also dieser Auffassung. Eher scheint ein operationsbedingter Magnesiumverlust des Plasma durch die kurzfristige Ausschleusung von Magnesium aus den Erythrozyten kompensiert zu werden. Die Notwendigkeit einer solchen Regulation erscheint angesichts der pathogenetischen Bedeutung des Magnesium-Mangels bei Herzinfarkt (96), Spasmen der Hirngefäße (2) und Nierenschädigungen (56) offensichtlich. Auch im Rahmen der Chirurgie am offenen Herzen wurden Magnesiumschwankungen festgestellt (37).

5. Eisen

Die Messung des Gesamteisens im Blut ergab bei beiden Operationstypen eine deutliche Erniedrigung im Verlauf des Eingriffs. Bei der Wechseloperation fand ein signifikanter Abfall des Gesamteisens auf 77 % des Ausgangswertes statt (Erstimplantation: 88 %). Dieses Ergebnis verdeutlicht, daß es vor allem bei HTP-Wechseloperationen trotz hochdosierter Transfusionstherapie zu einem starken effektiven Blutverlust kommt. Eine grundsätzliche Anhebung der Transfusionsdosis kommt aber zum Ausgleich dieses Verlustes kaum in Frage, da das Risiko der Komplikationen durch Bluttransfusion nicht weiter gesteigert werden sollte. Geeigneter wäre, eine Verbesserung der Blutstillung und die Verkürzung der Operationsdauer anzustreben.

6. Therapeutische Konsequenzen

Bei der Erwägung therapeutischer Konsequenzen aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit muß das erheblich gesteigerte Risiko intraoperativer und postoperativer Komplikationen bei der HTP-Austauschoperation gegenüber der Erstimplantation besonders berücksichtigt werden (s. Kapitel I, Tabelle 1). Bei allen gemessenen Parametern besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwertsverlaufskurven der beiden Operationstypen, wobei während der HTP-Implantation sichtbare Verlaufstendenzen bei der Wechseloperation meist verstärkt werden. Der wesentliche Unterschied zwischen den Operationstypen besteht in der Operationsdauer (73 : 200 Minuten im Mittel) und im intraoperativen Blutverlust (intraoperative Bluttransfusion 640 : 2365 ml im Mittel). Verbesserungen von Therapie und Prophylaxe müssen daher vor allem bei der Blutstillung ansetzen. Dabei gilt der Austauschoperation das besondere Augenmerk. BÜTTNER und KNORR (8) konnten bei 652 HTP-Implantationen durch kontrollierte Hypotension den intraoperativen Blutverlust signifikant erniedrigen, zudem beobachteten sie weniger Kreislaufalterationen bei der Applikation des Knochenzements und eine kürzere postoperative Erholungszeit der betreffenden Patienten. Seine erheblichen toxischen und thermischen Nebenwirkungen sollten Anlaß zur weiteren Verbesserung des Knochenzements sein. Auch die Alternative der zementlosen Verankerung sollte vor allem beim Ersteinbau der Prothese erwogen werden, zumal bei Austauschoperationen ein Großteil der Operationszeit durch die Entfernung des Zements und die dadurch erforderlichen Stabilisierungsmaßnahmen in Anspruch genommen wird.

Die Freisetzung von Kallikrein wirkt über die Kininaktivierung vermutlich bei der Entstehung intraoperativer Kreislaufstörungen mit. Die kallikreinvermittelte Aktivierung der Gerinnung und die Veränderungen der Inhibitoraktivitäten könnten bei der Pathogenese von postoperativen Gerinnungsstörungen eine wesentliche Rolle spielen. Die Applikation eines Proteinaseninhibitors (z.B. Aprotinin) könnte durch die Hemmung der Kallikreinaktivität und anderer Proteinasen wie Elastase und Gewebsthrombokinase sowie durch die Entlastung des Inhibitorischen Systems die Komplikationsrate

der Hüftgelenksoperationen senken. Zudem könnte die membranabdichtende Wirkung von Aprotinin den Blutverlust und die Elektrolytverschiebung positiv beeinflussen. Da ca. 2,5 % der Implantatlockerungen durch die Infektion der Kunstgelenke verursacht werden, ist die Behandlung mit Aprotinin während der Austauschoperation wünschenswert, zumal das Kallikrein-Kininsystem und das Inhibitorische System bei septischem Geschehen besonders stark alteriert werden (22, 29, 66). Auch in vorliegender Untersuchung wurde bei einem Patienten die Infektion der Prothese festgestellt (Pat. F.E.). Der Vergleich der Verlaufskurven dieses Patienten mit der Mittelwertsverlaufskurve der Gruppe II (HTP-Wechsel) zeigt größere Veränderungen bei allen Parametern (Abb. 16).

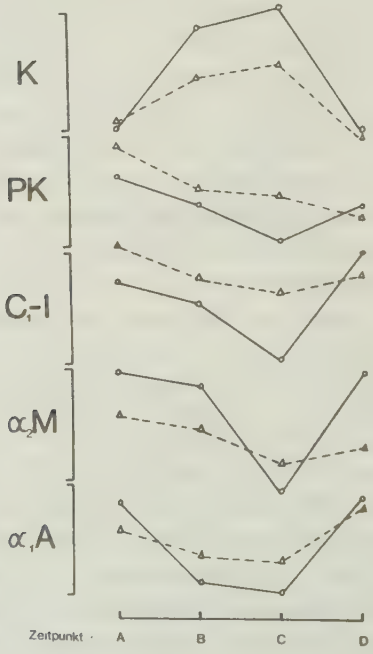

Abbildung 16: Mittelwertsverlaufskurven der Gruppe II (HTP-Wechsel) Δ——Δ und Verlaufskurven des Pat. F.E. o——o mit septischer Lockerung

ZUSAMMENFASSUNG

Vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit gerinnungsphysiologischen Untersuchungen im Zusammenhang mit der Implantation und dem Austausch von Hüfttotalendoprothesen (HTP). Eine Gruppe von 25 Patienten wurde während der Implantation, 15 Patienten während des Austauschs eines Kunstgelenks untersucht. Dabei wurde zu vier verschiedenen Zeitpunkten die Konzentration bzw. Aktivität von Faktoren des Kallikrein-Kininsystems und des Inhibitorischen Systems im Plasma gemessen.

Der Vergleich der HTP-Erstimplantation mit der Wechseloperation ergab bei allen gemessenen Parametern einen signifikanten Unterschied. Bei der Erstimplantation feststellbare Verlaufstendenzen wurden beim Prothesenaustausch verstärkt sichtbar.

Bei beiden Operationstypen konnte eine massive Freisetzung des Plasmakallikrein nachgewiesen werden. Diese Kallikreinaktivierung bewirkt im Verlauf der Wechseloperation einen signifikanten Verlust der inaktiven Vorstufe Präkallikrein.

Die Faktoren des Inhibitorischen Systems alpha-1-Antitrypsin, alpha-2-Makroglobulin und C_1-Inhibitor waren vor Beginn des Eingriffs bei den Patienten mit HTP-Wechsel um ca. 18 % gegenüber der Vergleichsgruppe erhöht. Bei allen Inhibitoren ereignete sich ein intraoperativer Abfall der messbaren Aktivität. Für alpha-1-Antitrypsin konnte im 24-stündigen postoperativen Intervall ein signifikanter Anstieg der Aktivität um ca. 35 % des Ausgangswertes beobachtet werden.

Zu Beginn und nach der Operation wurden zusätzlich die Konzentrationen von Magnesium und Eisen gemessen. Der plasmatische Magnesiumspiegel blieb weitgehend konstant, jedoch konnte eine erythrozytäre Magnesiumverarmung beobachtet werden, die bei der Wechseloperation besonders ausgeprägt war. Das Gesamteisen im Blut nahm bei beiden Operationstypen trotz hochdosierter Vollblutsubstitution deutlich ab.

Die vorliegenden Ergebnisse deuten auf die Notwendigkeit einer Verringerung des Blutverlustes während der HTP-Austauschoperation hin. Zudem erscheint die intraoperative Gabe eines unspezifischen Proteinaseninhibitors sinnvoll, dessen antienzymatische Wirkung die Kapazität der körpereigenen Inhibitoren schont und die katalytische Aktivität

der während des Eingriffs freigesetzten Proteinasen eindämmt. Zusammen mit der membranstabilisierenden Wirkung eines solchen Inhibitors wäre eine Schutzwirkung für die Homöostase des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems und damit eine Verringerung der postoperativen Komplikationsrate zu erwarten.

TABELLEN - ANHANG

(Auflistung aller Messdaten)

Tabelle 1: **Präkallikrein** (% d.N.)

	Gruppe I					Gruppe II			
Zeitpunkt	A	B	C	D		A	B	C	D
Patient					Pat.				
B.L.	105,8	157,7	158,1	116,7	G.L.	138,2	160,7	158,1	99,00
H.C.	147,9	169,0	159,2	125,4	B.M.	168,2	87,4	112,4	85,14
R.L.	125,0	105,1	112,6	100,6	B.H.	143,8	90,4	111,1	99,80
S.H.	154,3	155,8	152,8	103,9	M.M.	125,7	97,9	116,3	85,90
H.M.	74,2	135,9	125,0	128,4	K.H.	117,1	107,3	110,7	82,90
S.M.	150,2	146,4	157,3	125,7	F.L.	116,8	99,8	90,8	89,60
B.G.	161,1	163,0	150,6	155,1	P.M.	42,2	27,9	42,6	53,90
H.R.	117,8	117,5	131,0	112,6	S.M.	124,9	107,3	102,0	74,20
R.J.	96,0	88,5	86,6	82,9	W.L.	127,2	99,0	30,2	76,10
S.B.	123,4	132,8	129,1	106,5	B.H.	81,7	64,1	81,7	66,30
S.L.	98,6	77,9	71,9	41,1	N.K.	101,5	87,1	92,8	72,00
B.M.	87,3	102,8	84,7	54,3	F.H.	82,3	94,9	68,6	79,90
K.A.	35,8	18,9	29,8	77,9	V.M.	97,1	89,0	76,2	61,10
G.K.	77,2	63,7	66,7	78,7	O.A.	96,7	76,3	57,4	64.10
G.W.	108,8	87,0	82,1	98,3	G.J.	76,4	66,0	60,2	74,90
D.R.	96,0	89,6	65.9	93,4					
K.B.	90,7	79,8	69,7	58,4					
S.K.	60,3	51,6	58,4	63,7					
H.R.	69,7	46,4	60,3	66,7					
Z.L.	120,1	106,5	96,4	101,3					
P.S.	119,3	100,1	105,0	112,5					
A.L.	126,8	107,3	100,5	112,5					
H.K.	84,0	94,1	90,0	66,7					
O.H.	78,3	81,0	87,3	67,0					
E.J.	129,5	125,3	131,0	79,2					

Tabelle 2: **Kallikrein** (Kallikrein like activity; U/L)

	Gruppe I					Gruppe II			
Zeitpunkt	A	B	C	D		A	B	C	D
Patient					Pat.				
B.L.	13,24	19,16	5,16	18,20	G.L.	6,88	9,63	12,73	5,26
H.C.	5,85	2,75	8,60	4,13	B.M.	8,94	8,26	13,42	2,06
R.L.	8,94	13,07	17,54	6,54	B.H.	1,72	11,70	25,11	2,41
S.H.	8,26	6,19	16,17	8,90	M.M.	7,91	18,58	23,39	0,34
H.M.	6,54	18,86	18,58	5,85	K.H.	1,72	13,42	2,41	0,34
S.M.	5,95	10,66	11,01	4,82	F.L.	14,79	11,01	11,70	4,47
B.G.	16,86	25,46	16,86	3,78	P.M.	6,88	10,32	12,73	9,29
H.R.	7,57	17,20	10,32	4,13	S.M.	6,88	14,45	32,68	6,19
R.J.	0,69	12,04	6,54	7,57	W.L.	8,26	22,00	12,04	7,22
S.B.	5,85	20,23	12,73	3,40	B.H.	0,34	7,91	12,38	10,38
S.L.	5,85	19,26	19,60	4,13	N.K.	7,57	12,38	17,20	4,47
B.M.	3,74	8,26	9,29	2,75	F.H.	5,16	27,18	31,60	4,82
K.A.	2,75	13,07	5,50	5,16	V.M.	3,78	15,82	19,61	3,44
G.K.	6,54	8,60	13,07	11,35	O.A.	6,54	18,92	31,65	4,13
G.W.	18,23	21,67	19,95	6,19	G.J.	4,47	12,04	19,26	3,10
D.R.	8,60	5,85	8,94	7,91					
K.B.	3,44	8,94	25,80	10,32					
S.K.	26,80	25,80	23,70	8,90					
H.R.	8,90	19,60	16,80	12,73					
Z.L.	19,61	38,18	27,86	3,10					
P.S.	7,91	6,54	7,57	2,75					
A.L.	4,82	6,88	8,94	3,44					
H.K.	6,19	16,50	10,32	6,54					
O.H.	10,66	17,90	13,42	13,76					
E.J.	6,88	8,60	15,48	12,73					

Tabelle 3: C_1-Inhibitor (% d.N.)

	Gruppe I					Gruppe II			
Zeitpunkt	A	B	C	D		A	B	C	D
Patient					Pat.				
B.L.	171,0	153,8	151,6	153,8	G.L.	179,4	218,0	218,0	553,4
H.C.	188,1	229,9	210,8	198,2	B.M.	231,1	137,4	188,1	170,2
R.L.	126,8	155,3	183,6	181,0	B.H.	159,1	109,6	134,7	149,4
S.H.	220,2	214,9	207,8	216,0	M.M.	175,9	156,1	157,6	136,1
H.M.	87,9	147,3	143,7	151,6	K.H.	157,6	148,0	130,7	152,3
S.M.	169,2	170,8	170,0	174,5	F.L.	183,9	144,9	133,5	154,2
B.G.	159,9	152,3	153,8	172,6	P.M.	175,1	171,8	136,1	123,0
H.R.	162,2	148,0	166,1	146,5	S.M.	178,9	162,3	155,4	164,7
R.J.	138,8	134,0	71,8	138,1	W.L.	188,6	187,8	189,0	150,2
S.B.	161,4	159,1	74,3	130,8	B.H.	184,6	166,4	100,0	164,8
S.L.	163,8	195,3	163,8	138,8	N.K.	170,0	141,2	134,8	157,4
B.M.	106,5	85,8	65,9	93,5	F.H.	159,9	129,9	146,1	138,0
K.A.	141,2	68,0	98,0	88,3	V.M.	153,8	111,7	140,8	169,2
G.K.	91,9	83,0	91,5	144,1	O.A.	172,1	146,1	145,4	177,1
G.W.	153,4	146,1	155,0	156,3	G.J.	150,0	147,9	154,7	160,7
D.R.	175,7	176,1	184,7	175,3					
K.B.	162,7	160,7	159,5	165,2					
S.K.	176,9	165,5	166,3	160,3					
H.R.	161,9	157,8	154,2	165,1					
Z.L.	157,0	162,7	161,5	134,8					
P.S.	169,2	171,2	163,1	162,2					
A.L.	179,3	162,3	197,1	176,5					
H.K.	157,0	162,7	163,5	153,0					
O.H.	166,3	162,3	160,3	145,8					
E.J.	151,0	141,7	128,7	158,7					

Tabelle 4: **Alpha-2-Makroglobulin** (IU/ml)

	Gruppe I				Gruppe II				
Zeitpunkt	A	B	C	D		A	B	C	D
Patient					Pat.				
B.L.	6,95	6,19	6,19	6,04	G.L.	11,16	7,68	7,44	6,26
H.C.	3,04	3,31	3,69	2,54	B.M.	5,76	3,30	3,86	4,04
R.L.	6,39	5,58	5,43	4,06	B.H.	4,47	3,07	4,06	3,71
S.H.	5,83	5,32	4,66	3,80	M.M.	4,06	4,70	4,80	4,63
H.M.	2,52	4,77	4,85	4,66	K.H.	5,88	4,57	4,26	4,30
S.M.	4,57	4,73	4,70	4,77	F.L.	6,60	5,48	4,56	3,92
B.G.	4,16	3,96	4,46	4,50	P.M.	7,44	5,68	5,68	5,70
H.R.	4,56	4,09	4,36	3,65	S.M.	4,06	3,65	3,05	2,84
R.J.	8,35	8,35	7,98	7,98	W.L.	6,59	5,64	2,06	5,20
S.B.	3,38	3,38	3,28	3,48	B.H.	7,98	6,19	4,90	4,77
S.L.	2,74	2,43	2,16	2,36	N.K.	10,65	8,98	7,15	7,31
B.M.	3,52	3,20	3,50	3,07	F.H.	7,51	7,21	3,52	7,51
K.A.	4,39	3,41	3,21	3,48	V.M.	5,58	9,28	3,75	3,37
G.K.	3,99	3,04	3,11	3,21	O.A.	4,97	4,06	2,26	4,69
G.W.	5,38	5,68	3,99	4,73	G.J.	3,41	4,09	4,02	3,82
D.R.	5,17	3,14	3,37	3,75					
K.B.	4,72	4,19	4,29	4,26					
S.K.	4,02	4,22	4,46	3,55					
H.R.	5,51	5,40	5,24	3,55					
Z.L.	7,07	5,95	4,63	5,41					
P.S.	5,48	4,43	4,03	4,50					
A.L.	4,47	4,06	4,47	3,99					
H.K.	10,62	8,89	7,64	6,22					
O.H.	4,70	4,26	4,19	4,83					
E.J.	7,17	6,85	6,36	6,05					

Tabelle 5: **Alpha-1-Antitrypsin** (IU/ml)

	Gruppe I					Gruppe II			
Zeitpunkt	A	B	C	D		A	B	C	D
Patient					Pat.				
B.L.	0,31	1,20	1,09	0,83	G.L.	1,08	1,54	0,93	2,03
H.C.	1,51	1,42	1,04	1,59	B.M.	1,56	0,94	1,17	2,08
R.L.	1,65	1,13	1,40	2,16	B.H.	1,48	1,08	0,94	2,08
S.H.	1,60	1,56	1,61	2,29	M.M.	1,30	1,16	0,99	2,11
H.M.	1,22	1,58	1,54	2,24	K.H.	1,99	1,73	1,68	2,39
S.M.	1,04	1,37	1,22	1,98	F.L.	1,30	1,68	2,29	1,91
B.G.	1,10	1,09	1,04	1,82	P.M.	1,95	1,43	1,77	2,30
H.R.	1,21	1,56	0,94	2,03	S.M.	0,94	0,88	1,13	1,65
R.J.	0,47	1,17	1,17	2,03	W.L.	2,92	2,54	0,75	3,23
S.B.	0,83	0,97	1,25	1,67	B.H.	2,17	1,36	1,18	2,50
S.L.	1,68	1,56	1,39	2,30	N.K.	1,61	1,04	0,94	1,80
B.M.	1,82	1,56	1,45	2,30	F.H.	2,17	0,73	0,57	2,26
K.A.	2,08	1,77	1,77	2,04	V.M.	1,68	1,26	1,15	1,84
G.K.	0,60	0,87	1,69	1,86	O.A.	2,13	1,56	0,73	2,34
G.W.	1,25	0,99	1,34	1,30	G.J.	1,04	1,23	1,16	2,25
D.R.	1,08	1,43	1,82	1,82					
K.B.	1,71	1,75	1,51	2,18					
S.K.	1,38	1,35	1,14	1,56					
H.R.	1,40	1,32	1,16	1,54					
Z.L.	1,65	1,13	1,38	2,30					
P.S.	1,21	0,95	1,42	1,49					
A.L.	1,28	1,11	1,18	1,94					
H.K.	2,33	2,11	1,88	2,50					
O.H.	2,16	1,97	2,07	2,71					
E.J.	2,09	1,95	2,14	2,61					

Tabelle 6: **Magnesium** (mg/dl)

	Gruppe I				Gruppe II				
Zeitpunkt	A		C			A		C	
	(P)	(E)	(P)	(E)		(P)	(E)	(P)	(E)
Patient					Pat.				
R.L.	1,50	1,93	1,72	1,49	B.H.	1,73	2,00	1,80	1,75
S.H.	1,33	1,98	1,59	1,81	M.M.	1,34	1,84	1,50	1,61
S.M.	1,02	1,91	1,03	1,82	K.H.	1,77	1,96	1,74	1,99
H.R.	1,90	1,97	1,77	1,93	P.M.	1,49	2,06	1,62	1,45
R.J.	1,97	1,90	1,59	2,20	B.H.	1,60	2,29	1,60	0,65
S.B.	1,63	1,91	1,72	1,84	N.K.	1,55	1,53	1,59	1,29
S.L.	1,62	2,12	1,69	1,76	F.H.	1,25	1,80	0,87	1,84
B.M.	1,86	2,29	2,04	2,16	V.M.	1,65	2,22	1,77	1,69
K.A.	1,72	1,96	1,80	1,49	O.A.	1,81	1,72	2,39	0,65
G.K.	1,71	2,45	1,94	1,88					
D.R.	1,43	2,24	1,59	1,85					
K.B.	1,61	1,79	1,70	1,66					
S.K.	1,57	1,79	1,46	1,87					
H.R.	1,62	1,77	1,68	1,65					
Z.L.	1,55	2,06	1,72	1,84					
P.S.	1,72	2,19	1,58	1,18					
A.L.	1,48	1,62	1,65	1,74					
H.K.	1,62	2,16	1,78	1,11					
O.H.	1,68	1,56	1,65	1,79					
E.J.	1,54	1,57	1,71	1,70					

(P) = Plasma

(E) = Erythrozyt

Tabelle 7: **Eisen** (mg/dl)

Gruppe I			Gruppe II		
Zeitpunkt	A	C		A	C
Patient			Patient		
R.L.	3,22	2,42	G.L.	2,72	3,23
S.H.	3,60	3,28	B.M.	3,72	3,01
S.M.	3,26	3,68	B.H.	4,10	3,31
B.G.	3,76	4,06	M.M.	3,48	2,47
H.R.	3,64	3,44	K.H.	3,76	3,13
R.J.	3,26	3,40	F.L.	2,92	2,51
S.B.	3,18	3,08	P.M.	3,20	2,47
S.L.	3,66	3,58	B.H.	4,02	2,23
B.M.	3,68	3,26	N.K.	3,88	3,01
K.A.	3,22	3,06	F.H.	3,12	2,65
G.K.	3,96	3,64	V.M.	5,88	3,41
G.W.	3,30	3,34	O.A.	3,60	2,61
D.R.	4.10	3,44	G.J.	4,10	3,13
K.B.	3,32	2,98			
S.K.	3,88	3,94			
H.R.	3,32	3,64			
Z.L.	3,40	3,24			
P.S.	4,80	2,14			
A.L.	3,14	2,92			
H.K.	3,46	2,38			
O.H.	5,98	4,70			
E.J.	4,20	1,56			

Tabelle 8: **Hämatokrit** (%)

	Gruppe I					Gruppe II			
Zeitpunkt	A	B	C	D		A	B	C	D
Patient					Pat.				
B.L.	36	45	20	34	G.L.	34	30	30	30
H.C.	34	34	34	32	B.M.	44	35	39	33
R.L.	40	30	28	28	B.H.	31	34	39	30
S.H.	37	31	36	41	M.M.	33	27	35	30
H.M.	37	41	36	38	K.H.	27	36	25	33
S.M.	35	36	37	34	F.L.	28	35	31	29
B.G.	42	40	41	43	P.M.	34	30	31	33
H.R.	40	40	49	35	S.M.	39	41	31	27
R.J.	34	38	32	36	W.L.	19	32	23	24
S.B.	35	36	37	36	B.H.	36	28	27	23
S.L.	34	38	32	36	N.K.	38	35	33	28
B.M.	38	38	37	30	F.H.	40	30	20	29
K.A.	35	33	32	34	V.M.	33	39	35	31
G.K.	41	38	38	39	O.A.	39	32	18	27
G.W.	39	36	35	35	G.J.	38	32	38	32
D.R.	42	38	37	37					
K.B.	34	33	33	29					
S.K.	39	42	41	39					
H.R.	34	33	34	27					
Z.L.	33	34	34	35					
P.S.	37	32	25	37					
A.L.	34	29	32	19					
H.K.	35	33	24	32					
O.H.	37	38	39	39					
E.J.	33	32	31	31					

LITERATURVERZEICHNIS

1 Aasen, A.O.; Smith-Erichsen, M.J.; Gallimore, E.:
Studies on components of the plasma kallikrein-kininsystem in plasma samples from normal individuals and patients with septic shock.
Advances in shock Res. 4, 1 (1980)

2 Altura, B.M.; Altura, B.T.:
Hirn und Kreislaufgefäße
in: Bericht über das 4. Hohenheimer Magnesium-Symposium 26. - 27.9.1980 (J. Helbig)
Fortschr.Med. 46 (1980)

3 Aronsen, K.F.; Ekeland, G.; Kindmark, C.O.; Laurell, C.B.:
Segmential changes of plasma proteins after surgical trauma.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 29, 127 (1972)

4 Barrett, A.J.:
Proteinases in mammalian cells and tissues.
Biomedical J. 38, 661 (1977)

5 Beatty, K.; Johnson, D.; Travis, J.:
Kinetics of association of serine proteinases with native and oxidized alpha-1-proteinaseinhibitor and alpha-1-achylotrypsine.
J.Biol.Chem. 225, 3931 (1980)

6 Boer, A.C. de; Riel, L.A.M. van; Ottolander, G.J.H. vanden:
Measurement of antithrombine III, alpha-2-makroglobulin and alpha-1-antitrypsin in patient with deep venous thrombosis and pulmonary embolism.
Thromb.Res. 15, 17 (1979)

7 Buddeck, E.:
Grundriss der Biochemie
6. Auflage (1980)
Verlag W. de Gruyter, Berlin, New York

8 Büttner, W.; Knorr, J.:
Die Rolle des Fluothane und der kontrollierten Hypotension bei 652 Hüftgelenksendoprothesen.
Anästhesiologie und Intensivmedizin 109, 201 (1978)

9 Charnley, J.:
Acrylic cement in orthopedic surgery.
Livingstone, Edinburgh (1970

10 Charnley, J.:
Arthroplasty of the hip-a new operation.
Lancet II 4, 1129 (1961)

11 Charnley, J.:
Arthroplasty of the hip - theory and practise.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1979)

12 Charnley, J.:
Surgery of the hip joint.
Brit.Med.J.I 84 (1960)

13 Charnley, J.:
Total hip replacement by low friction arthroplasty.
Clin.Orthop. 72, 7 (1970)

14 Colman, R.W.; Edelmann, R.; Scott, C.F.; Gilman, R.H.:
Plasma kallikrein activation and inhibition during typhoid fever.
J.Clin.Invest. 61, 287 (1978)

15 Coombes, J.; Shakespeare, P.G.; Batstone, C.F.:
Human plasma proteases and proteaseinhibitors in early cancer.
Clin.Chim.Acta 95, 201 (1979)

16 Crawford, I.P.:
Purification and properties of human alpha-1-antitrypsin.
Arch.Biochem.Biophys. 156, 215 (1973)

17 Daniels, J.C.; Larson, D.L.; Abston, S.; Ritzmann, S.E.:
Serum protein profiles in thermal burns. II. Protease inhibitors, complement factors and C-reactive protein.
J.Trauma 14, 153 (1974)

18 Dennhardt, R.; Haberich, F.J.:
Effect of kallikrein on the absorption of water, electrolytes and hexoses in the intestine of rats.
in: Kininogenases - Kallikrein I (G.L. Haberland, J.W.Rohen, I. Suzuki; eds.), 81
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York (1973)

19 Donaldson, V.H.; Evans, R.R.:
A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. Absence of serum inhibitor of C_1-esterase.
Am.J.Med.Sci. 95, 362 (1963)

20 Donaldson, V.H.; Harrison, R.A.:
Complexes between C_1-inhibitor, kallikrein, HMWK, plasma thromboplastin antecedent and plasmin in normal human plasma and heredtitary angioneurotic edema plasma containing dysmorphic C_1-inhibitors: role of cold activation.
Blood Vol. 60, 121 (1982)

21 Dunn, J.T.; Spiro, R.G.:
Molecular structure of human alpha-2-makroglobuline.
J.Biol.Chem. 242, 5556 (1967)

22 Dusswald, K.H.:
Zur Biochemie der Leukozytenelastase und ausgewählter Plasmaproteine nach abdominalchirurgischen Operationen.
Habil.Schrift, München (1982)

23 Eitenmüller, J.; Wolbert, R.; Eisen, E.:
Die Auswirkungen der Blutzirkulation auf die Polymerisationstemperatur von Palacos.
Arch.Orthop.Traumat.Surg. 98, 61 (1981)

24 Fermi, C.; Pernossi, L.:
Zgcar.Hyg. 16, 183 (1897)

25 Finkenstadt, W.R.; Hamid, M.A.; Mathis, J.P.; Schrade, J.; Sealock, R.W.:
Proc. 5th Bayer Symp.Proteinase Inhib.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1974)

26 Frank, M.; Gelfand, J.A.; Atkinson, J.P.:
Hereditary angioedema: the clinical syndroma and its management.
Ann Intern.Med. 84, 580 (1976)

27 Franke, N.; Ackeren, K. van; Plane, R.; Peter, K.:
Kreislaufkomplikationen durch Knochenzement.
Münch.Med.Wschr. 121, 1601 (1979)

28 Frey, E.K.; Kraut, H.:
Ein neues Kreislaufhormon und seine Wirkung.
Arch.Exp.Path.Pharmacol. 133, 1 (1928)

29 Fritz, H.:
Proteinaseinhibitors in severe inflammatory processes (septic shock and experimental endotxinemia) biochemical, pathophysiological and therapeutic aspects.
in: Protein degradation in health and disease
Excerpta Medica Amsterdam (Ciba Foundation Symp. 75) 351 (1980)

30 Gallimore, M.J.; Aasen, A.O.; Smith-Erichsen, N.; Larsbraaten, M.; Lyngaas, K.; Amundsen, B.:
Plasminogen concentration and functional activities and concentrations of plasmin inhibitors in plasma samples from normal subjects and patients with septic shock.
Thromb.Res 18, 601 (1980)

31 Gallimore, M.J.; Amundsen, E.; Larsbraaten, M.; Lyngaas, K.; Fareid, E.:
Studies on plasma inhibitors of plasma kallikrein using chromogenic peptide substrat assays.
Thromb.Res. 16, 695 (1979)

32 Ganrot, P.O.:
Determination of alpha-2-makroglobulin as trypsinprotein esterase.
Clin.Chim.Acta 14, 493 (1966)

33 Ganz, R.:
Hüftprothesen
Therapeut. Umschau, Band 35, 5, 312 (1978)

34 Gigli, I.; Mason, J.; Coliman, R.; Austen, F.:
Interaction of plasma kallikrein with the C_1-inhibitor.
J.Immunol. 104, 574 (1970)

35 Griss, P.M.; Hackenbroch, M.H.:
Findings on total hip replacement for ten years. A retrospective multicentre study based on an 10 % random sample of 39000 total hip replacements after ten years observation.
in: Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie, Band 21
Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien (1982)

36 Gschwend, N.; Debrunner, H.U.:
Total hip prothesis.
Hans Huber Verlag, Bern, Stuttgart, Wien (1976)

37 Gulba, D.:
Zur Pathophysiologie des extrakorporalen Kreislaufs.
Dissertation, Tübingen (1984)

38 Haberland, G.L.:
The role of kininogenases, kinin formation and kininogenase inhibition in post traumatic shock and related conditions.
Klin.Wschr. 56, 325 (1978)

39 Heimark, R.L.; Kurachi, K.; Fujikawa, K.; Davie, E.W.:
Surface activation of blood coagulation, fibrinolysis and kinin-formation.
Nature 286, 456 (1980)

40 Henßge, E.J.; Etspüler, R.; Thomas, W.:
113 Reoperationen wegen Endoprothesenlockerung, eigene Erfahrungen und Konsequenzen.
Z.Orthop. 120, 244 (1982)

41 Heuer, L.J.; Wester, H.A.:
Blutgerinnungsanalysen unter medikamentöser Therapie einer chronischen Polyarthritis.
Intern.Praxis 20, 601 (1980)

42 Hoffmann, M.L.; Broek, W.G.M. vanden; Jansen, A.P.:
Determination of alpha-1-antitrypsin by chromogenic substrate assay.
Clin.Chim.Acta 71, 251 (1976)

43 Holz, U.; Weller, S.:
Probleme erneuter Operation bei Lockerung von Hüftgelenksimplantaten.
Sonderdruck aus dem Bericht über die Tagung des Landesverbandes Bayern der gewerblichen Berufsgenossenschaften am 24./25. September (1977)

44 Jäger, M.; Plitz, W.; Mittlmeier, T.:
Hüftendoprothetik, Techniken, Indikationen, Ergebnisse.
Klinikarzt 12, 877 (1983)

45 Judet, J.; Judet, R.:
The use of artificial femoral head for arthroplasty of the hip joint.
J. Bone Jt.Surg. 32B, 166 (1950)

46 Kabi Diagnostica:
Laborvorschrift zur Bestimmung von Kallikrein-Inhibitor.
Kabi Diagnostica, Stockholm, Schweden

47 Kabi Diagnostica:
Determination of kallikrein like activity in plasma.
Kabi Diagnostica, Stockholm, Schweden

48 Kabi Diagnostica:
Determination of prekallikrein in plasma.
Kabi Diagnostica, Stockholm, Schweden

49 Kelly, U.L.; Cooper, E.H.; Alexander, C.; Stone, J.:
Activity of serum proteinases in breast cancer.
Biomedicine 28, 209 (1978)

50 Klauser, R.J.; Blümel, G.:
Zur Bestimmung der Kallikreinausscheidung im Urin.
Med. Welt 31, 521 (1980)

51 Kuhlman, U.; Siegenthaler, W.; Siegenthaler, G.:
Wasser und Elektrolythaushalt.
in: Klinische Pathophysiologie (W. Siegenthaler Hrsg.)
4. AUflage, 196, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1979)

52 Landerman, N.S.; Webster, M.E.; Becker, E.L.; Ratcliffe, H.E.:
Hereditary angioneurotic edema II. Deficiency of inhibitor for serum globulin permeability factor and for plasma kallikrein.
J. Allergy 33, 330 (1962)

53 Lasch, H.-G.:
Gerinnungsstörungen nach operativen Eingriffen.
Langenbecks Arch.Chir. 352 (1980)

54 Laskowski, M.J.; Kato, I.:
Protein inhibitors of proteinases.
Ann.Rev.Biochem. 49, 593 (1980)

55 Laurell, C.B.; Eriksson, S.:
The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin defiency.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 15, 132 (1963)

56 Leder, O.:
Magnesium-Mangel.
in: Bericht über das 4. Hohenheimer Magnesiumsyposium
26. - 27. September (1980)

57 Levy, L.; Leepow, I.H.:
Assays and properties of serum inhibitor of C_1-esterase.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 101, 608 (1957)

58 McKee, G.K.; Watson-Farrar, J.:
Replacement of arthritic hips by the McKee-Farrar prothesis.
J.Bone.Jt.Surg. 48B, 245 (1966)

59 Meng, K.; Haberland, G.L.:
Influences of kallikrein on glucose transport in isolated rat intestine.
in: Kininogenases-Kallikrein I (G.L. Haberland, J.W. Rohen, I. Suzuki, eds.)
F.K. Schattauer Verlag, Suttgart, New York (1973)

60 Mittman, C.:
Pulmonary emphysema and proteolysis.
Academic Verlag, New York (1972)

61 Moore, A.T.:
Matall hip joint: a new self-locking vitallium prothesis.
South Med.J. 45, 11 (1952)

62 Morrison, E.:
Multivariate statistical methods.
Verlag McGraw-Hill Inc., 2. Auflage (1976)

63 Morr-Stratmann, U.; Lawin, P.:
Der Einfluß von Polymethymethacrylat auf die Hämodynamik im großen und kleinen Kreislauf.
Prakt. Anaesth. 10, 72 (1975)

64 Nagaoka, H.; Katori, M.:
Inhibition fo kininformation by a kallikrein inhibitor during extrakorporal circulation in open heart surgery.
Circulation 52, 325 (1975)

65 Nagaoka, H.; Yamada, T.; Hamato, R.; Tsukuura, T.; Sakamoto, T.; Katori, M.; Murakami, T.:
Clinical significance of bradikinin liberation during cardiopulmonary bypass and its prevention by a kallikrein inhibitor.
Jpn.J.Surg. 5, 222 (1975)

66 Nakajima, T.; Hirsch, E.F.; Oshima, G.; Erdös, E.G.; Hermann, C.M.:
Kininogenabfall beim septischen Schock des Menschen.
In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie VI (G.L. Haberland, D.J. Lewis, Hrsg.) 137
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York (1973)

67 Ohlsson, K.:
Elimination of ^{125}I-trypsin-alpha-macroglobulincomplexes from blood by reticuloendothelial cells in dog.
Acta Phys.Scand. 81, 269 (1971)

68 Ohlsson, K.:
Granulocyte collagenase and elastase and their interaction with alpha-2-maqcroglobulin and alpha-1-antitrypsin.
In: Proteinases and biological control
Gold Spring Harbour Laboratory 591 (1975)

69 Ohlsson, K.:
Interaction of granulocyte neutral proteases with alpha-1-antitrypsin, alpha-2-macroglobulin an alpha-1-antichymotrypsin.
In: Neutral proteases in human polymorphonuclear leucocytes.
Urban und Schwarzenberg Verlag, Baltimore, München (1978)

70 Ohlsson, K.; Laurell, C.B.:
The disappearance of enzyme-inibitor complexes from the circulation

of man.
Clin.Sci.Mol.Med. 51, 87 (1976)

71 Ohlsson, K.; Ohlsson, I.:
The neutral proteases of human granulocytes. Isolation and partial characterization of two granulocyte collagenases.
Eur.J.Biochem. 36, 473 (1973)

72 Ohlsson, K.; Ohlsson, I.:
The neutral proteinases of human granulocytes. Isolation and characterization of granulocyte elastase.
Eur.J.Biochem. 42, 519 (1974)

73 Ohlsson, K.; Ohlsson, I.:
Neutral proteases of human granulocytes III. Interaction between human granulocyte elastase and plasma inhibitors.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 34, 349 (1974)

75 Ohlsson, K.; Ohlsson, I.:
The extracellular release of granulocyte collagenase and elastase during phagocytosis an inflammatory process.
Scand.J.Hämatol. 19, 145 (1977)

76 Ohlsson, K.:
Purification and properties of granulocyte collagenase and elastase.
In: Neutral proteases in human plymorphonuclear leucocytes.
Urban und Schwarzenberg Verlag, Baltimore, München (1978)

77 Ohlsson, K.; Skude, G.:
Demonstration and semiquantitative determination of complexes between variousproteases and human alpha-2-macroglobulin.
Clin.Chin.Acta 66, 1 (1976)

78 Pannel, R.; Johnson, D.; Travis, J.:
Human alpha-1-antitrypsine-an analysis of structure.
Biochemistry 13, 5439 (1974)

79 Perkin-Elmer
Bedienungsanleitung des Atomabsorptionsspektrophotometer Typ 4000.
Perkin-Elmer, Überlingen, BRD

80 Ratnoff, O.D.; Lepow, T.H.:
Control of C_1-esterase by a specific inhibitor.
J.Exp.Med. 106, 327 (1957)

81 Roberts, R.C.; Riesen, W.A.; Hall, P.K.:
Proc. 5th Bayer Symp. Proteinase Inhibitors
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1974)

82 Saba, T.M.:
Reticuloendothelial systems host defense after surgery and traumatic shock.
Circ shock 2, 91 (1975)

83 Schapira, M.; Scott, C.F.; Colman, R.W.:
Protection of human plasma kallikrein from inactivation by C_1-inhibitor and other inhibitors. The role of HMW-kininogen.
Biochemistry 20, 2738 (1981)

84 Schapira, M.; Silver, L.D.; Scott, C.F.; Colman, R.W.:
New and rapid functional assay for C_1-inhibitor in human plasma.
Blood Vol. 59, 719 (1982)

85 Schöllner, D.; Krasemann, P.H.:
Akute Iliacaverschlüsse nach Austauschoperationen von Hüftendoprothesen.
Arch.Orthop.Unfall.Chir. 83, 305 (1975)

86 Smith-Petersen, M.N.:
Evolution of the mould arthroplasty of the hip joint.
J. Bone Jt.Surg. 30B, 59 (1948)

87 Stock, D.; Schmid-Ulrich, K.:
Ergebnisse bei Implantatwechseln nach Hüft-TEP.
Orthop.Praxis 12, 1138 (1976)

88 Thompson, F.R.:
Vitallium intramedullary hip protheses, preliminary report.
N.Y.St.J.Med. 52, 3011 (1952)

89 Travis, J.; Salvesen, G.:
Control of coagulation and fibrinolysis by plasma proteinase inhibitors.
Behring Inst.Mitt. 73, 56 (1983)

90 Travis, J.; Salvesen, G.:
Human plasma proteinase inhibitors.
Ann.Rev.Biochem. 52, 655 (1982)

91 Wacker, W.E.C.; Parisi, A.F.:
Magnesium metabolism I, II.
N.Engl.J.Med. 278, 658 (1968)

92 Weeke, B.; Jarnum, S.:
Proteases in human plasma during septic desease.
Gut 12, 297 (1971)

93 Witt, A.N.; Hackenbroch, M.H.:
Therapeutische Möglichkeiten bei gelockerten Hüfttotalprothesen.
Z.Orthop. 114, 330 (1976)

94 Witt, A.N.; Refior, H.J.:
Problematik des alloplastischen Gelenkersatzes.
Münch.Med.Wschr. 121, 264 (1978)

95 Witt, I.; Hasler, K.:
Klinische Bedeutung von Gerinnungsanalysen mit chromogenen Peptid-substraten.
In: Prostaglandine und Plättchenfunktion (H.K. Breddin, Hrsg.)
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 227 (1978)

96 Zumkley, H.:
Herzinfarkt.
In: Bericht über das 4. Hohenheimer Magnesium-Symposium 26. - 27.09.1980 (J. Helbig, Hrsg.)
Fortschr.Med. 46 (1980)

Für ihre tatkräftige Unterstützung und die vielen hilfreichen Ratschläge während der Erstellung dieser Dissertation danke ich Herrn Prof. Dr. Wolfgang Heller und insbesondere dem im Februar 1985 verstorbenen Herrn Prof. Dr. Gerhard Clauberg.

Herrn Prof. Dr. Siegfried Weller danke ich für die Erlaubnis zur Auswertung der Krankenunterlagen.

Bei der experimentellen Vorarbeit wurde ich von den Mitarbeitern der Abteilung für Anästhesie der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen und des wissenschaftlichen Labors der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen freundlich unterstützt, wofür ich mich an dieser Stelle herzlich bedanke.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dipl. Verwaltungswirt (FH) Beate Ulmschneider für ihre Hilfe bei der graphischen Gestaltung und der Erstellung der Reinschrift dieser Dissertation.

LEBENSLAUF

Am vierten April 1961 wurde ich, Markus Friedrich, als viertes Kind des Gewerbelehrers Franz Friedrich und der Hausfrau Irmgard Friedrich, geborene Schlotter, in Rottweil geboren. Dort besuchte ich von 1967 bis 1971 die Grundschule. 1980 legte ich am Rottweiler Droste-Hülshoff-Gymnasium das Abitur ab und begann im selben Jahr das Studium der Medizin an der Universität Ulm. 1982 wechselte ich zur Universität Tübingen, wo ich von 1983 bis 1985 an meiner Dissertation arbeitete. Im Zeitraum zwischen Oktober 1985 und November 1986 war ich im Rahmen des Praktischen Jahres am Städt. Krankenhaus Friedrichshafen beschäftigt. Dort schloß ich am zehnten November 1986 mit dem mündlichen Teil der Ärztlichen Prüfung mein Studium ab.

Seit 1982 bin ich mit der Psychologin Sabine Friedrich, geborene Scholz, verheiratet. 1983 kam unsere Tochter Hannah zur Welt.

Druck Köhler Tübingen